

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

SAINT-ANTOINE

92

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

M'hammed Nacer-Eddine BENDJELLOUL

NE LE 2 MARS 1946 A CONSTANTINE (ALGERIE)

Présentée et soutenue publiquement le 1972

SUR LES DANGERS DE LA THERAPEUTIQUE IMMUNO SUPPRESSIVE

" A PROPOS DE L'HEPATOTOXICITE DU METHOTREXATE

DANS LE TRAITEMENT DU PSORIASIS "

PRESIDENT : MONSIEUR MARCEL PERRAULT, PROFESSEUR.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547102_0032

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

SAINT - ANTOINE

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

M'hammed Nacer-Eddine BENDJELLOUL

NE LE 2 MARS 1946 A CONSTANTINE (ALGERIE)

Présentée et soutenue publiquement le 1972

SUR LES DANGERS DE LA THERAPEUTIQUE IMMUNO SUPPRESSIVE

" A PROPOS DE L'HEPATOTOXICITE DU METHOTREXATE

DANS LE TRAITEMENT DU PSORIASIS "

PRESIDENT : MONSIEUR MARCEL PERRAULT, PROFESSEUR.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

SAINT-ANTOINE

THÈSE

PRÉSENTÉE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(MÉDECINE GÉNÉRALE)

PAR

M. Mohammed Nacer-Eddine BENJELLOUN

Né le 3 Mars 1896 à CONSTANTINE (ALGERIE)



DANS LE TRAITEMENT DU PSORIASIS " A PROPOS DE L'HEPATOTOXICITE DU PETHOTREXATE SUR LES DANGERS DE LA THERAPEUTIQUE IMMUNO SUPPRESSIVE

Président : Monsieur MARCEL PERVAULT, Professeur

A mon Père,

ce combattant infatigable,
ce grand médecin si humain,

en affectueux témoignage, je lui dédie
cette thèse.

A ma Mère,

pour tout son amour,
pour tout ce que je lui dois,

Je lui dédie cette thèse.

A mes soeurs, l'ainée, la cadette, la benjamine,

A mes neveux et nièces,

A Hamou,

A Kéroum et à Hamza,

très affectueusement.

A notre maître le Professeur MARCEL PERRAULT

qui nous honore de présider cette thèse,
et qui nous émerveille à chaque nouvelle rencontre.

Je lui dédie ce travail.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jean DRY,

qui nous enseigna la thérapeutique, qui nous inspira,
nous guida, nous corrigea et nous aida, et chaque
fois avec sympathie.

Nos très vifs remerciements vont à lui.

A mes maîtres d'externat :

Dr ch. Proux, Prof. R. RETTORI, Prof. cl. HOUDARD,
Prof. BROCARD, Prof. M. PERRAULT, Prof. F. LHERMITTE,
Prof. HERVET, Prof. H. LESTRADET, Prof. LENEGRE,
pour leur enseignement.

Aux Professeurs R. MARTEAU , HUAULT, GROGOGEAT,
MILHAUD, DAGUET

Aux Docteurs VANNIER, DARBOIS, BATTISTELLI,
pour leurs conseils et leur aide.

Sur les dangers de la thérapeutique immunosuppressive.

(à propos de l'hépatotoxicité du methotrexate
dans le traitement du psoriasis)

P L A N

INTRODUCTION

CHAPITRE I : L'immunodépression

- l'immunodépression
- les immunodépresseurs
- les indications de l'immunodépression
- aléas et incertitudes, danger de l'immunodépression.

CHAPITRE II : observation médicale de Mme PLE ...

- polynévrite
- lésions hépatiques.

CHAPITRE III : le méthotrexate

- acide folique, métabolisme etc.....
- fonctions biologiques
- mode d'action du MTX (biochimique)
- absorption, métabolisation, excrétion
- mode d'action immunodépresseur.

CHAPITRE IV : Toxicité "habituelle" utilisation du MTX

- toxicité expérimentale aiguë
- toxicité habituelle
- utilisation en carcinologie
- utilisation en dermatologie
- utilisation dans le traitement du psoriasis.

CHAPITRE V : Accidents, décès, lésions hépatiques

- a) - accidents et décès
- b) - lésions hépatiques
 - cirrhoses survenues en cours de leucémie
 - cirrhoses et dégâts lors du traitement du psoriasis
 - conclusion.

I N T R O D U C T I O N

Un certain nombre de médicaments cytolytiques, qui sont des poisons cellulaires, sont actuellement utilisés dans le traitement des cancers et des leucémies, où leur emploi est justifié en partie par les services qu'ils rendent, et surtout par l'absence d'autre thérapeutique.

Le développement de la pathologie immunitaire (qu'il s'agisse d'auto-immunité ou d'allergie), la découverte du rôle des lymphocytes dans cette pathologie, le fait que la réaction immunitaire dépende en particulier de la multiplication rapide des cellules lymphocytaires, ont conduit à utiliser ces produits cytotoxiques dans cette indication. Il en est résulté la notion de thérapeutique immunosuppressive.

Les indications de ces médicaments sont de ce fait devenues très disparates. Or, si leur utilisation peut se justifier dans certaines maladies en raison de la gravité de leur pronostic et de l'absence d'autre traitement efficace, il n'en est pas de même dès qu'il s'agit d'affections bénignes, où le pronostic vital n'est pas en jeu, et où les traitements classiques permettent une existence relativement confortable.

Des tentatives thérapeutiques ont cependant été faites, d'où il résulte une pathologie toxique nouvelle. Ce risque thérapeutique doit-être mis en balance avec le pronostic spontané de la maladie, en tenant compte de la qualité du résultat obtenu avec ces médicaments dangereux.

Il s'agit là d'un problème général de discussion des indications thérapeutiques. La nécessité de le rappeler peut paraître surprenante; l'expérience des traitements du psoriasis par le Methotrexate montre qu'il n'en est rien. En plus des risques connus du médicament (aplasie médullaire, hémorragies et ulcères digestifs), l'atteinte hépatique est apparue comme une complication de premier plan tant par sa fréquence que par sa gravité. Le Methotrexate n'est pas utilisé ici comme immunodépresseur. Néanmoins l'étude de ses effets dans ce cadre bien défini permet une illustration des problèmes que pose l'usage de tels médicaments (de surcroit peu efficace), dans des maladies bénignes.

C H A P I T R E I

L 'IMMUNODEPRESSION

Depuis quelques années, la thérapeutique immunosuppressive à base de cytotoxiques chimiques se voit proposer une large place dans le traitement de diverses maladies où les phénomènes d'immunisation semblent jouer un rôle pathogénique important.

L'immunodépression fut d'abord utilisée pour permettre la tolérance d'un organisme receveur à une greffe de tissu ou d'organe étrangers.

La première méthode utilisée fut l'irradiation totale du receveur par les rayons X. Connue depuis 1908 (Benjamin et Sluka) comme un inhibiteur puissant de la formation des anticorps, elle fut utilisée d'abord d'une manière indirecte chez l'homme, lors d'irradiations totales accidentelles (par réacteurs nucléaires : MATHE, 1958);

elle permit la tolérance de greffe allogénique de moelle osseuse, permettant de traiter l'aplasie médullaire et lymphoïde secondaire à l'irradiation. Cependant, après quelques essais (MATHE, MURRAY 1962, HAMBURGER 1959, KUSS 1963) dans les cas de transplantation rénale après irradiation subléthale (300 - 400 rads), cette méthode fut abandonnée; l'effet de l'irradiation est lié à son rôle myélo et lymphoaplasiant, par action sur les cellules souches en interphase G₀; d'où risques d'agranulocytose et fragilité aux infections. La dépression immunitaire ainsi provoquée était non spécifique,

concernant l'ensemble des mécanismes de production et donc de défense immunitaires.

A l'irradiation totale, fait suite l'emploi des cytostatiques chimiques. Ces derniers agissent différemment. Ils atteignent les cellules lors de la phase de duplication de l'ADN, en phase S du cycle cellulaire.

Ils n'affectent donc pas nécessairement les cellules souches, mais atteignent plus électivement le CLONE des cellules immunocompétentes spécifiques des antigènes du tissu transplanté qui, stimulées, entrent en phase de multiplication active.

Cependant, leur action anticellulaire s'applique aussi à toutes les divisions cellulaires de l'organisme et explique beaucoup de leurs effets secondaires. Ils sont d'ailleurs tous employés dans le traitement des leucémies et des tumeurs malignes solides.

Parmi les cytotoxiques, les corps les plus fréquemment utilisés en immunodépression sont au nombre de cinq :

- la 6-mercaptopurine (6 MP) et son dérivé imidazole, l'azathioprine.; ce sont des analogues structuraux de l'hypoxanthine à laquelle elles se substituent dans le métabolisme des nucléosides, et aboutissent à la formation d'acide thioinosinique, qui ne peut s'incorporer dans l'ADN. Elles sont utilisées à la dose habituelle de 3 mg/Kg pour l'azathioprine et moitié moindre pour la 6 MP.
- La 6 MP a une puissante action immunosuppressive démontrée (chez le lapin à l'égard d'un antigène

protéique: SHWARTZ et DAMESHEK, 1959; chez le chien : tolérance induite aux greffes allogéniques CALNE, 1960; chez l'homme, pour les greffes de rein, PIERCE, 1961), et une action anti-inflammatoire nette.

- Le cyclophosphamide et le chloraminophène sont 2 agents alkylants; ils entraînent une alkylation du DNA, par leur groupement alcoyle très réactif. Ils constituent des "ponts" stables entre les 2 chaînes de l'ADN qui ne peuvent plus se séparer lors de la duplication. Les protéines cellulaires sont aussi sensibles à leur action (par leurs groupements, carboxyle, sulfhydrile, histidine et les groupes aminés terminaux, à pH alcalin 7,5).
- Le cyclophosphamide déprime la sécrétion des anticorps, les réactions d'hypersensibilité retardée et le rejet des allogreffes chez la souris, le lapin et l'homme. Son action est plus puissante que celle du chloraminophène, mais il est beaucoup plus toxique.
- Le methotrexate (améthoptérine, qui a remplacé l'aminoptérine) est un antagoniste de l'acide folique. Son mode d'action et ses propriétés sont détaillés plus loin.
- L'Actinomycine C (HUME, 1967) et le Melphalan, ne sont utilisés que comme thérapeutique d'appoint à l'action de l'azathioprine (KUSS et LEGRAIN, 1963).

Rappelons que tous ces corps sont utilisés dans le traitement des leucémies et des cancers, leur principale propriété étant de lutter contre la prolifération cellulaire.

Ainsi, ces produits sont indifféremment cytolytiques et immunodépresseurs, et sont aussi bien employés dans un but antitumoral que dans l'autre.

Cependant, il existe deux autres classes d'immunodépresseurs : les corticoïdes et les sérums antilymphocytes humains.

Les corticoïdes ont une activité expérimentale immunosuppressive prouvée. In vitro ils inhibent la phagocytose et la métabolisation de l'antigène par les macrophages, la synthèse des protéines et des anticorps. Ils ont une activité anticomplémentaire et in vivo, une action lympholytique et une très forte activité anti-inflammatoire.

Leur action immunosuppressive maximale lorsqu'ils sont administrés avant l'antigène, a lieu à un stade très précoce de la réponse immunitaire : macrophages ou T lymphocytes, et probablement macrophages car ils ne modifient pas les cellules formant les rosettes. Cependant leur action, en clinique, sur les rejets des greffes est obscure; leur rôle anti-inflammatoire semble prédominant. Donc, chez l'homme, l'effet immunosuppressif est modeste, et ils ne sont employés qu'en association avec d'autres médicaments et/ou les sérums antilymphocytes.

- L'emploi des corticoïdes, à forte dose, pour obtenir un effet immunosuppresseur, coûte plus cher en complications graves que l'emploi de l'azathioprine (MATHE).

- Les sérums antilymphocytaires (S.A.L.) sont le premier moyen biologique d'immunodépression, mis au point par WOODRUFF en 1965, et préparés dès 1899 par METCHNIKOFF.
- Le mode d'action des SAL n'est pas connu avec certitude : action lymphocytolytique essentielle (WOODRUFF) ou action lymphocytotransformante prédominante (KAYIBANDA et AMIEL) par transformation en immunoblastes impuissants, incapables de répondre à l'antigène, des lymphocytes. Leur cible semble être la population lymphocytaire thymodépendante car :
 - 1) - Ils entraînent une déplétion élective des aires lymphocytaires T-dépendantes.
 - 2) - Les injections de thymus agissent comme "antidote" du SAL.
 - 3) - Ils agissent sur les cellules reconnaissant les antigènes, qui sont des T-lymphocytes.
- L'inactivation des lymphocytes a lieu soit dans le sang (dans lequel se trouvent en majorité des T-lymphocytes à renouvellement rapide) soit par atteinte élective des T-lymphocytes porteurs d'antigènes de surface sur lesquels se fixe le SAL ("blind-folding"): les deux mécanismes d'élimination peuvent entrer en jeu (cytotoxicité directe et opsonisation par blocage des récepteurs de surface des T-lymphocytes.)
- Les SAL dépriment surtout les réponses immunitaires de type cellulaire (rejet de greffe, hypersensibilité retardée) plus que les sécrétions d'anticorps circulants.

Ils apparaissent comme étant les agents immunosuppresseurs les plus puissants parmi ceux actuellement employés.

Mais leurs difficultés de préparation, leurs effets variables selon leur production, leur puissance d'action même, les effets secondaires du traitement et l'apparition d'anticorps anti SAL ou antiprotéines de cheval, qui diminue ou supprime l'activité immunosuppressive, gênent considérablement leur utilisation pratique et les rendent décevants en application clinique.

- Le problème d'un moyen thérapeutique immunosuppresseur pleinement efficace et sans grands dangers reste entier, alors que le rôle supposé pathogénique des phénomènes immunologiques dans de nombreuses affections, conduit à proposer comme médication étiologique les immunodépresseurs. Ainsi les essais thérapeutiques se multiplient, avec des résultats variables. Or, si parfois le manque de contrôle de l'évolution et la gravité du pronostic spontané justifient les risques pris à employer les cytotoxiques, il est d'autres cas où les effets secondaires du traitement, imprévisibles, très graves, doivent tempérer ou faire rejeter cette classe de médicaments.
- Une rapide collation des essais de traitement par immunodépresseurs montre l'étendue du domaine ainsi atteint :
- En Pathologie générale :
 - Angéite nécrosante (S. de SEZE, 1968)
 - Asthme bronchique

Behcet (CHAOUAT, 69)

Fiessinger-Leroy-Reiter (JETTON, 69)

L.E.D.

Périartérite noueuse (TURPIN, 71)

Goodpasture (CORLEY, 66)

- en Pneumologie :

Fibrose pulmonaire idiopathique

S. de Sjögren (ORLOWSKI, 70)

- en Hépatologie :

cirrhose banale (LAMOTTE, 68)

cirrhose biliaire primitive (FISCHER, 68)

hépatite chronique active (PAGE, 69)

- en Entérologie :

mal. de Crohn (BROOKE, 69)

mal. périodique (MAMOU, 70)

Rectocolite ulcéro hémorragique (JONES, 69)

- en Neurologie :

Epilepsie progressive myoclonique (S. de Unverricht et Landberg (CACCIARE, 68)

méningo encéphalite inflammatoire

myasthénie

polyradiculonévrite

Sclérose en plaques

Tumeurs cérébrales (à caractère cytologique
bénin)

Guillain-Barré

- en Néphrologie :

glomérulopathies chroniques

syndr. néphrotiques (ORLOWSKI, 69)

néphrite malarique (ADENIYI, 70)

- en Endocrinologie :

diabète insulino résistant (FRIEDLANDER, 59)

Exophtalmie oedémateuse (SIMONIN, 69)

Thyroïdites

Stérilités masculines

- en Ophtalmologie :

uvéites (WONG, 69)

- en Dermatologie :

dermatomyosite (MALAVIYA, 68)

Duheing Brocq

Libman Sack

Pemphigus vulgaris

Pityriasis rubra pilaris (BROWN, 66)

Sclérodermie généralisée (WINKELMAN, 71)

Eczéma

- en Hématologie:

Purpuras thrombopéniques idiopathiques
(DELOBEL, 70)

anémies hémolytiques autoimmunés (NELIUS, 69)

isoimmunisation Rh (WADE, 70, chez l'animal).

Cependant, le bénéfice à tirer d'un traitement immunodépresseur se heurte à de nombreuses difficultés, quand celui ci est mis en oeuvre dans ces affections car :

- 1) - La pathogénie de nature immune d'un syndrome est difficile à démontrer avec certitude : elle ne repose le plus souvent que sur des arguments indirects, les modèles expérimentaux montrant souvent de grandes différences avec la pathologie humaine.
- 2) - Les lésions observées sont souvent des lésions de destruction irréversibles, devenues indépendantes d'un éventuel conflit immunologique qui leur aurait donné naissance.
- 3) - Ce conflit est lui-même en cours depuis un certain temps, et les immunodépresseurs ne sont pleinement actifs qu'au stade initial de la réponse immunitaire, ou bien alors nécessitent d'être prescrits à doses fortes et prolongées, donc très toxiques.
- 4) - L'action des immunodépresseurs n'est pas univoque: leur action anti-inflammatoire est puissante, en particulier sur la réaction granulomateuse, et peut être responsable à elle seule de leur effet thérapeutique.
- 5) - Leur mécanisme d'action est mal connu, ainsi que leurs effets à long terme, car ils ont jusqu'ici surtout été étudiés dans les leucémies, et dans les tumeurs solides en dernière ressource.

Aussi, n'est-il pas étonnant que plusieurs auteurs se soient élevés contre l'extension de cette thérapeutique à des affections d'évolution en règle bénigne, et finalement assez bien contrôlées par des traitements plus classiques. De l'avis même de ses promoteurs, la thérapeutique immunosuppressive arrive à un tournant; les dangers, associés aux échecs, (même dans les cas de greffe) des drogues actuelles, y compris les S.A.L., les condamnent à un remplacement par des agents encore hypothétiques (polyribonucléases, asparaginase), à l'étude, eux-mêmes condamnés à l'avance en raison de leur production d'origine biologique, insatisfaisante

- Nous voudrions dans ce travail attirer l'attention sur un des graves dangers, longtemps méconnu, de l'emploi d'un immunodépresseur dans le traitement d'une maladie bénigne : il s'agit de l'utilisation par voie générale du methotrexate dans le psoriasis, et des complications hépatiques sévères observées.

- L'observation d'une malade hospitalisée dans le service du Professeur Perrault nous permettra d'illustrer ce problème.

C H A P I T R E I I

OBSERVATION DE MADAME P.

née le 4 novembre 1904, hospitalisée dans le service du Professeur Perrault, à l'hôpital Saint Antoine le 22 mai 1971, à l'âge de 67 ans.

Mme P. retraitée, souffre de troubles sensitifs apparus le 19/5/71 : il s'agit de paresthésies siégeant aux extrémités des membres : doigts, orteils, chevilles, à type de fourmillements. Ce jour même, elle consulte son médecin qui prescrit 4 injections intramusculaires de Dibencosan 5000 (Vit. B₁₂ à 5 mg).

Les paresthésies augmentent d'intensité les jours suivants. 2 jours après, la malade fait une chute, par faiblesse plus que par déséquilibre; elle ne sent plus ce qu'elle touche et se plaint de douleurs des poignets et des chevilles. Elle est alors hospitalisée le 22/5/71. L'examen montre une diminution de la force musculaire segmentaire au niveau du tronc (muscles abdominaux et des racines des membres) empêchant la station debout, sans atteinte des muscles respiratoires et des muscles cervicaux. Il y a une atteinte de la sensibilité avec anesthésie tactile des paumes, une hypoes-thésie en dessous des genoux. Les sensations thermiques sont mal perçues aux doigts et aux orteils. La sensibilité profonde est aussi touchée : sens de position des orteils et des doigts abolis.

Les réflexes ostéotendineux sont en partie abolis : sont absents le tricipital et cubitopronateur

droits, le cubitopronateur et le stylo radial gauches, les rotuliens et les achilleens, avec conservation du réflexe idiomusculaire. Le réflexe cutané plantaire est indifférent des 2 côtés.

Une hypotonie des 4 membres est trouvée.

La coordination est normale (épreuves doigt-nez, talon-genou) dans la mesure où elle peut être étudiée.

L'atteinte motrice consiste en parésie de la flexion-extension de la cuisse sur le bassin et de la jambe sur la cuisse, alors que la flexion-extension du pied est conservée. Au membre supérieur : parésie de la préhension manuelle, de la flexion-extension du poignet, de la pronosupination et de la flexion extension de l'avant-bras, l'abduction-adduction de l'épaule est normale, les paires craniennes sont indemnes.

La malade ne peut uriner et est sondée (infection urinaire : sondage évacuateur simple). A l'examen des autres appareils, on note un souffle systolique au foyer aortique, sans irradiation et sans modification des bruits, une hépatomégalie de 16 cm de hauteur (sur la ligne mammelonnaire).

A l'entrée la température est de 37°8, le poids de 53 kg, la T A de 14/8

Les examens complémentaires pratiqués donnent les résultats suivants :

						CCHM 31 %
<u>NFS</u>	G R 2930 000	Hb 10,9 g	H = 35 %			
24/5/71	G B 8000 PN 75 PE2 L17 M5					VGM : 118
	VS 67 1 ^{er} heure/102 2 ^e heure	plaquettes				
						195 000

Ponction lombaire

0,1 elem/mm³ liq clair

Alb 0,22 g/l (et 2^e dosage 0,60 g/l
dont 4 % V_G)

Gluc 0,65 g

Nacl 7,05 g

absence de germes

Urée : 0,40 g/l

Glycémie : 0,90 g/l

Ionogramme: calcémie 86 mg/l

phosphorémie 34 mg/l

calciurie 30 mg/24 h

diuresis 0,400

ml

phosphaturie

200 mg/24 h.

Phosphatases alcalines 9,5 u K.A. (N = 5-10)

protides totaux: 60 g/l

Albumine 33g/l

Globulines 27 g/l A/G = 1,2

Bilirubine totale 10 mg/l

Mac Lagan 22 ~~+~~ Vernes Taux de Prothrombine 68 %

Cholestérol 2,70 BSP 32% à 15' 15% à 1a 45^e'

lipides totaux 9 g 54% à 8'

Culot urinaire

urines troubles nombreux leucocytes altérés

quelques hématies

nombreux germes gram (-)

Colibacille sensible à plusieurs
antibiotiques

- La malade reçoit un traitement symptomatique

Glifanan, Salgydal, Nibiol, Theralene et Vibon.

- Il s'agit donc d'une polynévrite sensitivo motrice sans dissociation albumino cytologique dont on cherche une des étiologies habituelles, (toxique, néophasique) associées à une anémie et à une infection urinaire. On apprend que la malade a été traitée juste avant l'hospitalisation par de la nitrofurantoïne, mais il n'est pas possible de préciser la dose reçue. Au début de juin 1971, apparait une éruption psoriasiforme sur les membres inférieurs : Mme Ple. est atteinte de psoriasis depuis l'âge de 6 ans. Cette poussée sera traitée localement par pommade salicylée et Synalar.

ANTECEDENTS

- Ménopause en 1954 (50 ans)
- Hystérectomie en 1965 pour métrorragies post ménopausiques
- Angine de poitrine discrète avec poussées d'insuffisance ventriculaire gauche et hypertension artérielle (TA à 18/10)
- Méningite cérébrospinale, à l'âge de 6 ans, précédant de peu la première éruption de psoriasis, qui s'est généralisé en 1963 et fut traité plus tard par du Méthotrexate par voie intramusculaire.

Le psoriasis s'est étendu progressivement avec une poussée plus importante à la puberté, à l'âge de 16 ans. Il ne se serait agi que de taches psoriasiformes sur les coudes, les genoux, le nombril.

A 20 ans, une poussée apparait peu après son mariage, et une nouvelle aggravation a lieu vers 35-40 ans, avec semble- t'il douleurs articulaires.

A 57 ans, en 1961, après le départ du 2^e mari (remariage à l'âge de 38 ans) une poussée de psoriasis survient. En 1963, elle est hospitalisée à l'hôpital Broca, chez le Professeur HEWITT pour éruption généralisée, erythématosquameuse avec atteinte articulaire. Elle souffre aussi de cystite. Elle est hospitalisée 3 mois et demi.

Fin 1963, une deuxième généralisation apparaît et elle est hospitalisée à Saint Louis pendant 4 mois au pavillon BROCC.

De 1961 à 1965, elle reçoit des corticoïdes qui s'avèrent peu efficaces sur les poussées; par intermittence, ainsi que des antipaludéens de synthèse.

En 1966, à 62 ans, un premier traitement immunodépresseur par l'Imuran est prescrit (3 comp. par jour). Il entraîne une grande amélioration mais la survenue d'une leucopémie le fait arrêter définitivement, un mois et demi après la première prise.

C'est à la Fondation Rothschild, chez le Professeur GRUPPER que le traitement par Méthotrexate, d'abord per os (1 comp./jour pendant 8 jours) puis en définitive par voie parentérale est commencé le 25 septembre 1968.

Le psoriasis est alors généralisé, couvrant 80% des téguments, associé à une arthropathie atteignant les articulations des mains et les sacro-iliaques, d'évolution lente et peu douloureuse. Les injections intramusculaires, d'abord de 25 mg, de Méthotrexate sont hebdomadaires, précédés d'un contrôle de la numération globulaire et plaquettaire.

Avant et à la fin du traitement, et périodiquement tous les 2 mois, la V.S., les tests de Waaler Rose et au Latex,

les épreuves rénales (azotémie, Van Slyke, cytologie urinaire, albuminurie) et hépatiques (transaminases SGOT et SGPT, phosphatases alcalines, bilirubine, électrophorèse des protéines du plasma) ainsi que glycémie et uricémie, sont pratiqués.

Les doses de Méthotrexate, d'abord 25 mg/semaine, sont progressivement augmentées, en fonction de la tolérance clinique et biologique, de l'effet sur le psoriasis, jusqu'à un maximum de 50 mg (4 injections de suite). Les injections sont suspendues en cas de leucopénie inférieure à 4000 GB/mm^3 (8 injections supprimées, dont 3 consécutives). La malade a reçu en 58 semaines 48 injections, soit au total 1665 mg de méthotrexate. Un traitement associatif par rayons ultraviolets (méthode du cabinet de Zimmermann) a été appliqué pendant la plus grande partie des injections, (et semble-t'il, sans application de goudron de houille). Il a été remplacé par des applications de Betneval en vaseline pendant 6 semaines, de la 8^e à la 13^e semaine.

L'effet sur le psoriasis s'est manifesté dès la 3^e semaine : diminution du prurit, lésions moins congestives; à la 8^e semaine, le centre des lésions est nettoyé, les douleurs articulaires ont diminué. A la 23^e semaine, les lésions restent stationnaires puis s'améliorent lentement à partir de la 32^e semaine.

Une légère poussée apparaît à la 38^e semaine, car le traitement a été interrompu 3 semaines pour leucopénie persistante. Elle est stoppée par 2 injections de 20 et 15 mg, associées aux séances de rayons U-V. Le méthotrexate est donné à faibles doses (15, 20, 25 mg),

suspendu de nouveau (1 injection), ce qui entraîne une poussée de psoriasis importante qui s'améliore lentement sous traitement. Une troisième poussée est notée malgré des doses de 30-35 mg par injection, mais s'améliore très vite.

A la 56ème semaine, la malade se plaint de tachycardie, la T.A. est à 18,5/10. Il s'agit d'une poussée d'insuffisance cardiaque de nature ischémique, traitée par Cardinate, Hygroton et Cédilanide. Le méthotrexate est définitivement arrêté, et les lésions cutanées s'aggravent. Une amélioration de l'état local a lieu grâce aux rayons U-V.

La malade se plaint de troubles digestifs, mis sur le compte des cardiotoniques et d'une hypo-kaliémie.

Au cours du traitement, les examens urinaires sont restés normaux et les examens hépatiques peu perturbés : transaminases notées 1 fois à 26 μ et 20 μ (SGOT et SGPT), phosphatases alcalines légèrement élevées (à 40, 31, 25, 51, 45, 47, 43 unités), l'albuminémie supérieure à 40 g/l et rapport ^A/G supérieur à 1 sont normaux. La B.S.P. pratiquée seulement avant et 1 mois après traitement (respectivement 10 % et 7 % à la 45ème minute), la glycémie, l'acide urique, la bilirubine sont normaux.

L'urée sanguine est toujours normale, par contre le Van Slyke est égal à 52 % et 48 % avant et après traitement.

Cependant, à cause de l'hépatomégalie persistante malgré l'amélioration de l'état cardiaque, et d'anorexie et d'asthénie importantes, la malade est hospitalisée dans le service du Professeur Caroli en août 1970.

L'exploration biochimique montre des perturbations légères. Bilirubine 12 mg, cholestérol 2,7 g, phosphatases alcaline 7,3 unités, transaminases SGOT 11, SGPT 7, taux de prothrombine 80 %.

BSP : 12 % à la 45^e mn avec pente $P_2 = 0,020$

- A la gammagraphie hépatique : hépatomégalie modérée, avec ptôse nette, image régulière.

- A la laparoscopie : (Dr Hecht) le lobe gauche seul est vu, (adhérences) de surface remaniée, vallonée sans être franchement nodulaire. Il ne s'agit pas d'un foie de stase mais d'une cirrhose à un stade précoce avec possibilité de stéatose. Pas de signes d'hypertension portale.

- A la ponction biopsie : (Dr Etené) 30 % des hépatocytes comportent une large enclave lipidique, les autres présentent peu d'anomalies morphologiques, sans altérations nucléaires ou de dépôts pigmentaires. Petites figures scléreuses en tractus peu larges, irréguliers généralement assez infiltrés de cellules inflammatoires. Cette infiltration ne diffuse pas dans les zones parenchymateuses ou l'on ne note pas d'insuffisance Kuppférienne.

Conclusion : Stéatofibrose, habituellement rencontrée dans les cas d'origine éthylique.

Mais il n'y a pas d'imprégnation alcoolique notable chez la malade.

En avril 1971, soit un an et demi après la fin du traitement par méthotrexate, la malade a souffert de vomissements abondants et a été hospitalisée 8 jours. Le traitement a consisté en réhydratation et médications : Chophytol, Toxipan, Vogalène.

Dans le service, notons qu'une 2^eme scintigraphie n'a pas montré de grandes modifications de la

captation: (Prof. Milhaud) "foie ptôsé, grand; séparation interlobaire très nette" (le 7 juin 1971). Les examens déjà cités (et une 2ème BSP montre une rétention de 12 % à la 45ème mn) indiquent une légère aggravation.

Il n'y a aucun signe d'hypertension portale : pas de varices oesophagiennes à la radiographie, aucune hématomèse ou mélana, ni d'ictère franc. Aucun oedème ou épanchement intraséreux n'a été noté.

L'évolution de la poly-radiculonévrite sera lente contrastant avec la rapidité d'installation : un mois après, (le 17/6/71) le tableau neurologique est sensiblement identique.

La recherche d'une étiologie néoplasique est restée négative : les radiographies des poumons, de l'estomac, du colon sont normales, et aucune tumeur n'est palpée, les recherches d'une collagénose ou de myélome le sont tout aussi :

- L'immunoélectrophorèse montre (Dr. Hirsch-Marie):
absence de paraprotéines, anomalies inflammatoires.

Les anticorps , anti-noyau, anti-mitochondries, anti-muscle lisse, anti-estomac ne sont pas décelés.
(Lab. transfusion sanguine)

- Epreuve au rouge cargo (16/7/71) :
 - colorant dans les urines: négatif
 - rétention sanguine
 - 63 %

Une hyperpyruvicémie provoquée et un test au tryptophane sont pratiqués.

L'hyperpyruvicémie est normale (par voie orale: 1g75 à 60', 1g35 à 90').

Le test au tryptophane (21/6/71) est de résultat ambigu :

élimination d'acide xanthurénique :

avant charge 21,5 mg/24 h.

1er jour après 78 mg/24 h.

2ème jour après 32,5 mg/24 h.

Le test au Figlu. est normal.

L'étude électrique donne les résultats suivants :

le 11/6/71 : électromyogramme normal avec signes indirects d'atteinte centrale.

le 9/8/71 : atteinte globale des fibres motrices et sensitives sans signes d'atteinte centrale.

le 11/8/71 : signes en faveur d'une atteinte myogène de type myositique.

le 1/9/71 : (étude anatomique)

muscle : fragment normal à l'étude histologique

nerf : atteinte nerveuse importante :
démýelinisation et prolifération

Cliniquement, des infiltrations corticoïdes au canal carpien n'ont pas amélioré la malade (par 2 fois le 19 juin et le 2 août). Grâce à la rééducation, la malade peut se tenir debout en août, et est un peu plus agile des mains.

Il y a peu de changement à l'examen, sinon l'amyotrophie qui a progressé. Cependant en septembre la force musculaire devient subnormale et la malade pourra

être "hospitalisée à domicile".

Il reste à signaler une anémie normochrome qui sera corrigée lentement, ainsi qu'une hyperphosphorémie en cours d'évolution.

La thérapeutique, d'abord purement symptomatique (Nibiol 4 comp. par jour, Glifanan 2 comp., Avibon et soins locaux pour les lésions cutanées) a consisté en vitaminothérapie :

- Foldine 6 comp. par jour à partir du 26 juin
- Stérogyl 15 1 ampoule le 8 juillet puis tous les 15 jours
- Vitamine C 1 ampoule IM par jour
- Vitamine B₁ B₆ B₁₂ (injectable) à partir du 29 août, puis per os
- Soripal 3 comp. par jour, en septembre.

Elle sort de l'hôpital le 30 septembre 1971 et sera traitée à domicile.

" Hospitalisation à domicile " :

Après sa sortie de l'hôpital, la malade est venue en consultation le 5 novembre 1971.

Elle peut se servir de ses membres mais ne peut écrire et coudre.

A l'examen :

- moteur : lombricaux normaux
interosseux dorsal du 1er espace faible.
- des réflexes : rotuliens et achilléens abolis
bicipitaux et tricipitaux normaux
stylo radial aboli ainsi que le stylo cubital des 2 côtés.

- de la sensibilité : diminution des 2 côtés, dans la main, à partir du poignet
hyperesthésie cutanée des 2 cuisses
hypoesthésie en dessous des genoux
paresthésies des paumes et des doigts, mais pas aux membres inférieurs

Biologie : Taux de prothrombine 60 %

V.S. : 30/70

urée sanguine : 0,39 g/l

Traitement prescrit : Hydroxo 5000 : 1 injection IM tous les 4 jours

Canpolon, Soripal, Vit. B₁ B₆

Lumirelax - Procalmadiol

En conclusion, l'on peut dire : (Prof. agr. Jean Dry)

chez une malade porteuse d'un psoriasis depuis l'âge de six ans, hospitalisée par une quadriparésie progressive, on note :

- une polynévrite (ou polyradiculonévrite) d'évolution rapide, dont la régression (incomplète) demandera plusieurs mois. Les lésions nerveuses périphériques sont sévères.
- une steatafibrose hépatique dont l'évolution semble se faire, vers l'insuffisance hépatique.
- une insuffisance rénale avec une diminution de la clearance de la créatinine endogène et élévation de la créatininémie.

La polynévrite paraît pouvoir être attribuée à un traitement par la nitrofurantoïne, chez une malade dont la fonction rénale est altérée.

La stéatofibrose hépatique ne paraît pas expliquée par une intoxication éthylique, ni reconnaître une étiologie hépatitique. Le rôle du méthotrexate est évoqué.

C H A P I T R E I I I

LE METHOTREXATE

C'est le N₁₀ méthyl aminoptérine ou 4 amino 4 deoxy N₁₀ méthyl ptéroyl-glutamique.

C'est une poudre cristalline brun orange, sans point de fusion défini, mais se décomposant à la chaleur au dessus de 205° C, de masse moléculaire 454.

Il est pratiquement insoluble dans l'eau et les solvants organiques. Il est soluble dans les solutions alcalines diluées. En thérapeutique, c'est le sel de sodium, hydrosoluble, de couleur jaune, qui est utilisé.

Le squelette général des dérivés foliques comprend :

un noyau ptérine substitué en 2 - 4, accroché en 6 à l'acide para aminobenzoïque, lui-même lié à l'acide glutamique, par l'amine de celui-ci.

Métabolisme de l'acide folique :

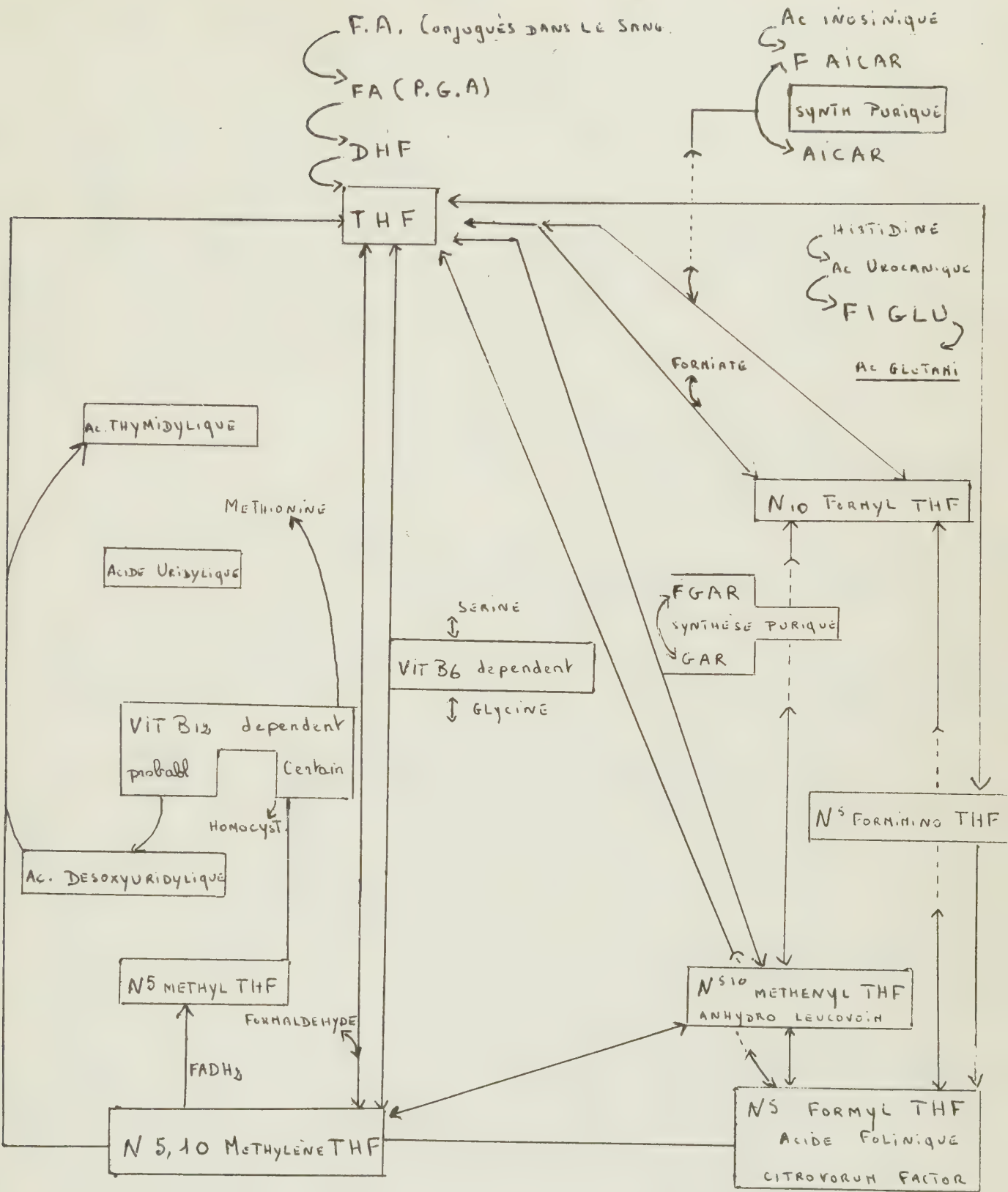
- C'est pour les mammifères qui ne peuvent en faire la synthèse, une vitamine indispensable.
- Elle est apportée par l'alimentation sous forme d'acide ptéroyl hepta glutamique, scindé dans les cellules hépatiques par hydrolyse.

L'acide folique est une provitamine. En effet le facteur coenzymatique réellement utilisé est l'acide tétrahydrofolique (THF), obtenu par réduction enzymatique de l'acide folique, sous l'effet de la folate réductase. Il se forme au passage un dérivé dihydrogéné, l'acide dihydrofolique (DHF). Il semble qu'une seule enzyme assure

la réduction de l'acide folique (F.A.) en DHF et du DHF en THF.

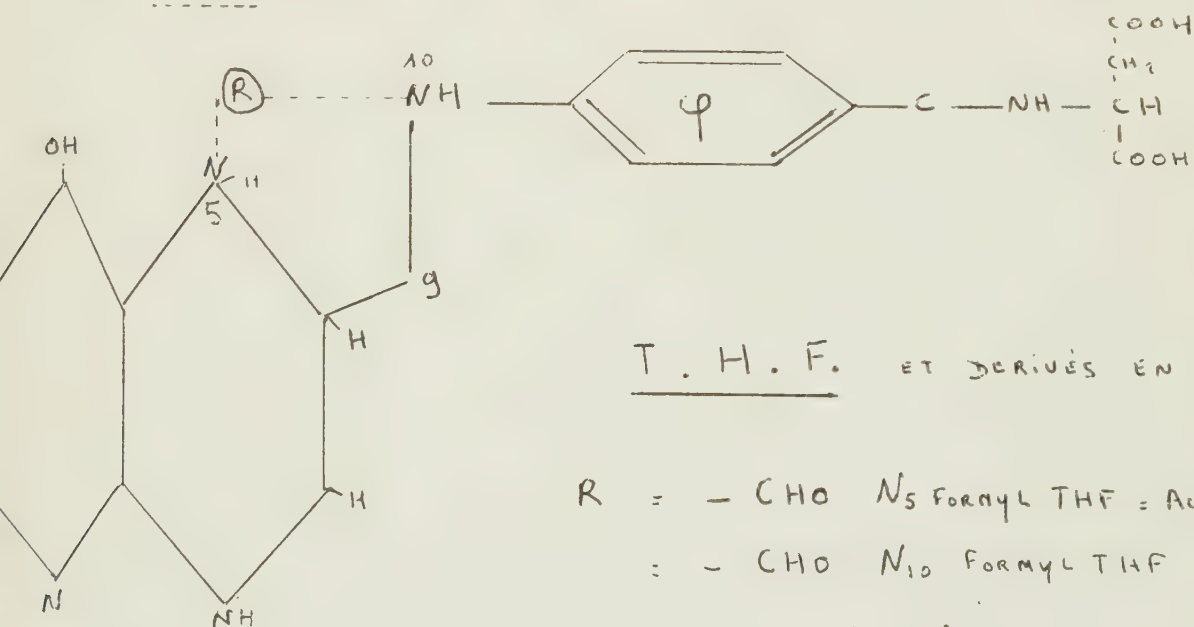
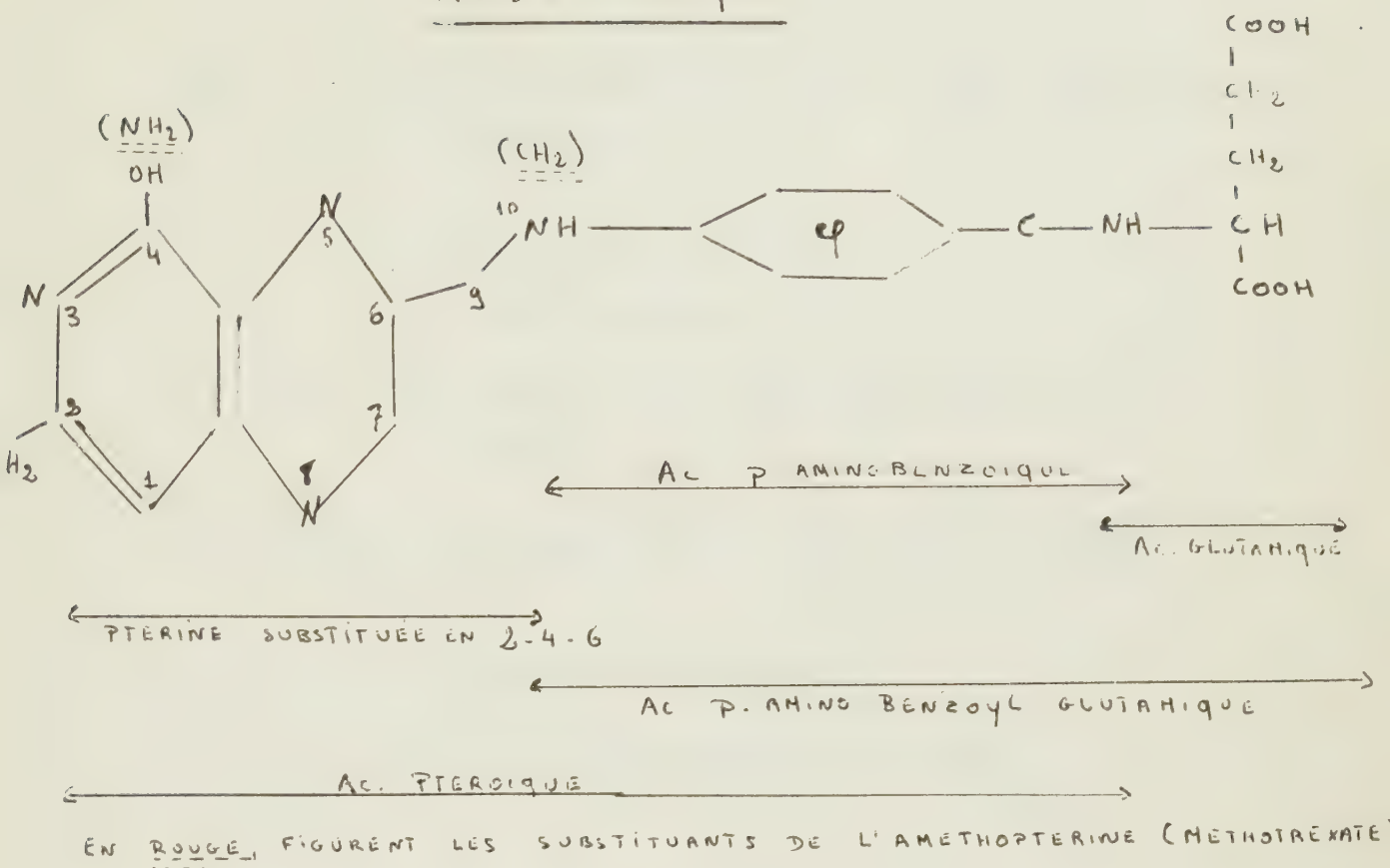
La folate reductase a été mise en évidence dans les cellules hépatiques et d'autres cellules de mammifères, ainsi que dans la muqueuse intestinale des rongeurs.

Le schéma général du métabolisme de l'acide folinique (THF), est donc le suivant :
(emprunté à "The pharmacological basis of therapeutics").



(NOTE : LEGENDE PAGE 31)

Acide Folique



T. H. F. ET DERIVÉS EN N₅, 10

- R = - CHO N₅ FORMYL THF = Acide folinique
- : - CHO N₁₀ FORMYL THF
- : - CH=NH N₅ FORMIMINO THF
- : >CH N_{5,10} METHENYL THF
- : >CH₂ N_{5,10} METHYLENE THF
- : - CH₃ N₅ METHYL - THF

F.A. = Acide folique = P.G.A. = acide ptéroyl-
glutamique

D H F = Acide dihydrofolique

T H F = Acide tetrahydrofolique

A I C A R = 5 amino 4 imidazole carboxamide ribonu-
cléotide

F A I C A R = 5 formyl amino 4 imidazole carboxamide
ribonucléotide

G A R = glycine amide ribotide

F G A R = formyl glycine amide ribotide

En somme, les fonctions biologiques de l'acide folique, après transformation en THF, consistent dans le transfert de radicaux monocarbonés (FRIEDKIN, 1963) et aussi de donneur d'hydrogène.

On peut ainsi citer :

- La synthèse de l'acide glutamique, à partir de l'histidine, au niveau de l'acide formimino glutamique (F.I.G.L.U.), le THF étant accepteur du radical formyle
- de la sérine à partir de la glycine
- de la méthionine à partir de l'homocystéine

En ce qui concerne la reproduction et le développement cellulaires, qui nécessitent d'abord une synthèse d'acides nucléiques puis de protéines, le rôle de l'acide folique se situe à plusieurs niveaux :

- dans la synthèse purique de novo :

- . comme coenzyme d'une transformylase, en cédant un radical formyle à la glycinamide ribotide pour donner le formyl glycinamide ribotide (rôle du F T H F)
ainsi qu'en formylant le 5 amino 4 imidazole carboxamide ribonucléotide, et après cyclisation du 5 F. 4 imid.-carboxribonucléotide, obtention d'acide inosinique, point de départ de la synthèse de la guanosine et de l'adénine 5'Phosphate.

- dans la synthèse pyrimidique de novo :

- . En formylant et en hydrogénant l'acide desoxy-uridylique

Mode d'action biochimique du MTX

- A l'évidence, le MTX est un inhibiteur compétitif de la folate reductase. La liaison du MTX avec l'enzyme, est si profonde et de si longue durée qu'elle est considérée, tant in vivo qu'in vitro, comme pseudo-irréversible. On estime que l'affinité du MTX pour la folate reductase est 100 000 fois plus forte que celle de l'acide folique. L'antagoniste ne peut être déplacé de l'enzyme par des concentrations physiologiques d'acide folique, et non plus par le DHF.
- L'action principale du MTX est d'empêcher l'incorporation des nucléotides, lors de la synthèse de l'ADN. En effet, la synthèse de novo des nucléotides puriques, à partir de l'acide inosinique est bloquée, mais cette voie métabolique n'est pas la seule, et les cellules peuvent fabriquer les nucléotides puriques directement à partir de leur base purique respective, fournies par le catabolisme des acides nucléiques ou provenant du milieu extérieur.
- Par contre, en ce qui concerne l'acide thymidilique sa seule voie de synthèse à partir de l'acide desoxyuridylique, est bloquée par le MTX. En conséquence, c'est en règle l'étude de l'incorporation de thymidine tritiée, sous forme d'acide thymidylique, dans l'ADN, qui permet de mesurer biochimiquement l'activité antimétabolique du MTX.

Parmi les points d'impact du MTX, c'est ce dernier qui paraît le plus efficace. Aussi son action se situe bien plus au niveau de la synthèse de l'ADN que celle de l'ARN, qui est moins perturbée, car il ne contient pas de thymine.

Dans le cadre de la synthèse de l'ADN, il semble exister plusieurs autres modifications dans l'activité des autres enzymes de la chaîne de synthèse, induites par le MTX. Cependant, ces modifications sont fonction des techniques expérimentales employées et les travaux, en dehors de ceux consacrés à l'inhibition de la folate reductase, sont contradictoires.

Ainsi EKER (1966), sur des cultures de cellules hépatiques humaines de type Chang a trouvé une augmentation de l'activité de la thymidine kinase, après utilisation du MTX. Au contraire, LABON et MALEY (1966) montrèrent que sur tissu hépatique en régénération, le MTX inhibait complètement la stimulation de la desoxycytidilate désaminase, de la thymidine kinase et de la thymidylate kinase mais stimulait l'activité de la thymidylate synthétase. Cependant, en ce qui concerne la thymidine kinase de lymphocytes humains en phase S stimulés par la phytohémagglutinine (PEGORARO, 1971), celle-ci n'est pas modifiée par l'adjonction de MTX au milieu.

De même, il existe une différence très nette entre l'effet du MTX sur des populations cellulaires en croissance logarithmique (log cells) ou en phase stationnaire:

le MTX tue les cellules 7 fois plus vite et inhibe 20 fois plus l'incorporation de déoxyuridine dans l'ADN dans le premier cas que dans le second. Il ne supprime l'incorporation de thymidine qu'uniquement dans le premier cas. Ces différences d'action entre cultures cellulaires de vitesse de croissance différente n'ont pas reçu d'explications claires, (HRYNIUK, 1969) non plus que par exemple la différence de sensibilité

au MTX entre des cellules de leucémies lymphoblastiques aigues et des leucémies myéloblastiques. D'autant qu'en ajoutant au milieu des purines, on augmente l'effet du MTX dans les "log-cells" et non dans les cellules au repos. Il semble donc exister des voies métaboliques différentes, ou du moins des sites d'action différents du MTX, dans la synthèse de l'ADN.

Relation - Structure - Activité du MTX :

De nombreux travaux ont été consacrés à la relation entre structure et activité des analogues antagônistes de l'acide folique (HITCHINGS 1960, DELMONTE et JUKES 1962). Parmi les composés obtenus, certains ont une application dans des domaines divers :

recherche nutritionnelle, chimiothérapie de la malaria, de la toxoplasmose, de la coccidiose (pyréméthamine : CHAPTER, 1952) et comme agents antibactériens (BURCHALL et HITCHINGS, 1964).

Cependant, un des premiers dérivés à être utilisé en thérapeutique fut l'aminoptérine (Acide 4 amino 4 deoxy pteroyl glutamique). Sa trop grande toxicité l'a desservi au profit du MTX, actuellement seul employé.

On considère (JUKES, 1953) que les dérivés méthylés bloquent seulement la formation de THF, alors que les dérivés aminés bloquent la formation et l'utilisation de l'acide folinique.

Cette inhibition n'est pas levée par l'acide folique.

METABOLISME DU METHOTREXATE

Absorption du produit :

Par voie orale le MTX est rapidement absorbé : après une prise de 5mg, il est décelé dans le sang circulant entre la 30ème et la 60ème minute. Il est probable qu'il suit la même voie que les folates alimentaires, dont on sait que l'absorption s'effectue au niveau de l'intestin grêle proximal. En ce qui concerne les folates, leur absorption ne nécessite pas de système transporteur consommant de l'énergie. L'absorption est partiellement INHIBÉE par les contraceptifs, la DIPHENYLDANTOINE, les BARBITURIQUES.

Cependant, la répétition des prises entraîne un phénomène de retard d'absorption. Selon les travaux de Freeman-Narrood, il existerait en fait deux modes de métabolisme du MTX :

- le premier, caractérisé par une absorption lente avec faible taux sanguin et élimination rénale lente,
- le deuxième à l'opposé, avec absorption rapide, taux élevé dans le sang, élimination rapide.

Chez les sujets présentant ce deuxième mode rapide d'absorption, il se produit peu à peu après plusieurs semaines de traitement une altération de cette voie et l'absorption devient lente. L'intérêt de différencier ces 2 voies repose sur le fait que la toxicité du produit semble en rapport avec le mode de métabolisme. (cf plus loin)

M E T A B O L I S M E

La pharmacodynamie du MTX a surtout été étudiée en vue de traiter des malades porteurs de tumeurs cancéreuses ou leucémiques.

Dans le plasma, le MTX circule, en partie libre, en partie lié à l'albumine, dont il peut être déplacé facilement. Sa diffusion s'effectue dans tous les tissus, mais il ne franchit pas la barrière hémoméningée. On peut considérer qu'il diffuse dans les compartiments suivants :

- plasma, tumeur éventuelle, foie, intestin et lumière intestinale, rein, muscle, moelle osseuse.

Il existe un cycle entero-hépatique de la drogue avec élimination biliaire et réabsorption partielle intestinale. Au cours de ce cycle, le MTX n'est ni conjugué, ni métabolisé. (voir schéma de BISCHOFF, 1970)

Le MTX est transporté de manière active dans le milieu intracellulaire. Le passage à travers la membrane cellulaire du milieu extra- vers le milieu intracellulaire est fonction de la température, obéit aux lois de Michaelis lorsqu'il est en compétition avec des analogues structuraux (Goldman, 1969). Il existe de nombreux inhibiteurs de ce système de transport à énergie, dont le sodium azide.

La distribution du produit est, par rapport à la concentration plasmatique, dans le muscle de 0,15/1, dans le foie de 10/1. Dans la bile, la concentration est 300 fois plus élevée que dans le plasma, et dans le liquide

de la lumière intestinale, à l'équilibre (1-2 h après injection) la concentration y est 100 fois celle du plasma. Le devenir du MTX diffère de celui de l'acide folique. Après introduction de doses faibles (2,5 μ g/Kg, 80 à 90 % de l'acide folique disparaissent du sang en 1 heure, alors que le MTX y est détecté durant 3 à 12 h. Injecté par voie IV, le temps de demi-vie du MTX est alors de 1 heure (LAND, 1967).

Excrétion et accumulation

L'excrétion du MTX a lieu essentiellement par voie rénale, et aussi par voie biliaire (15%). On estime que la moitié ou les 9/10 de la drogue sont excrétés inchangés dans les 24 à 48 h suivant l'ingestion, selon les doses administrées :

doses faibles : 2,5 - 15 μ g/Kg

doses fortes : 150 μ g/Kg.

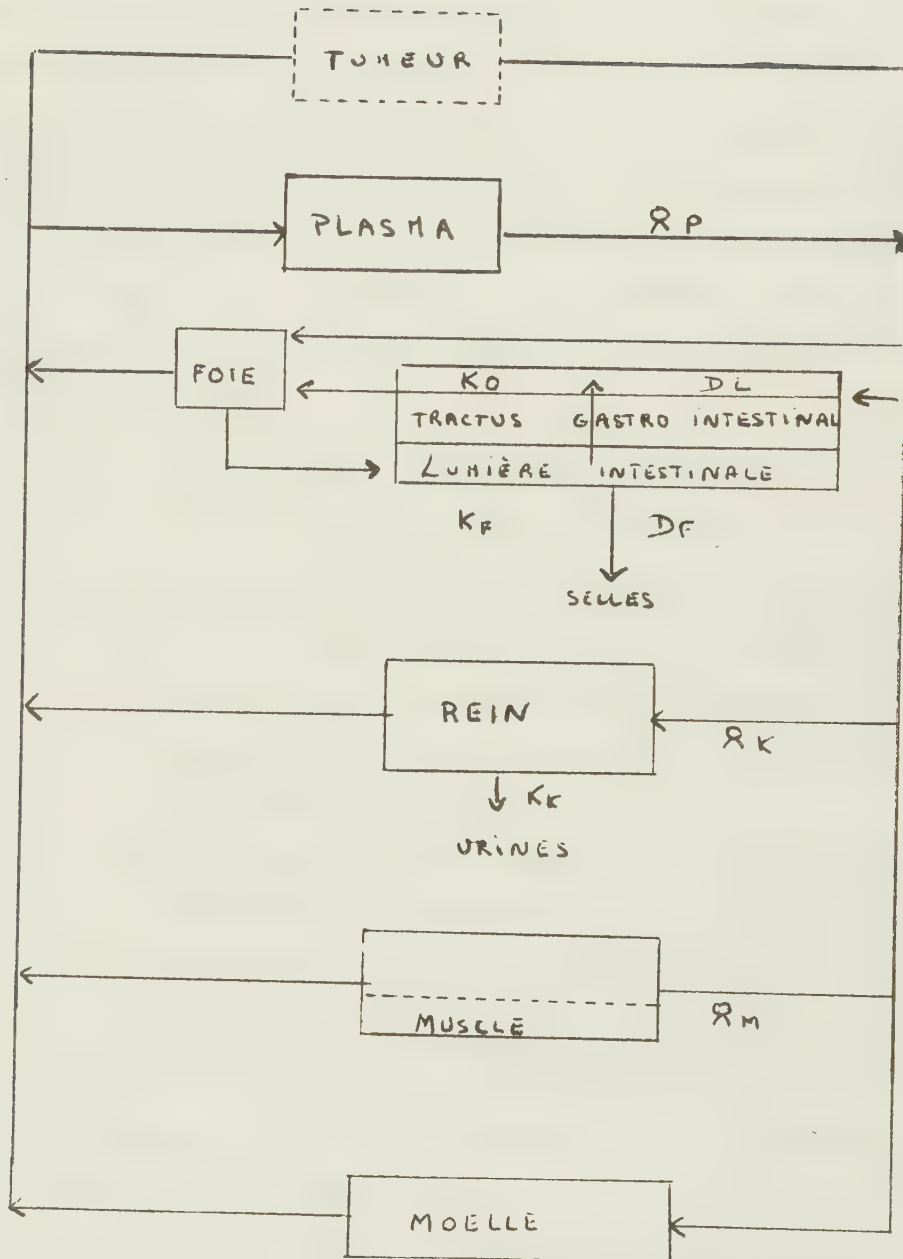
Le reste est éliminé très lentement, au taux de 1 à 2 % par jour, puis à des taux non mesurables (JOHNS, 1964), sous forme de 2 métabolites, de dérivés 7-hydroxylés.

La réaction est catalysée par l'aldehyde-oxydase hépatique, réaction inhibée par la ménadione :

2 méthyl 1-4 naphthoquinone : vitamine pro-thrombogénique oléosoluble,

et favorisée par l'ion ammonium (JOHNS, 1966).

Chez plusieurs mammifères, le MTX persiste des mois dans le tissu hépatique et rénal (CHARACHE, 1960). Une atteinte antérieure des fonctions rénales retentit sur la vitesse d'élimination du produit.



Q : FLOW RATE ml/min
DEBIT

K : CLEARANCE ml/min

D : DELAY TIME, min

SCHEMA de BISCHOFF (1970)

PRELIMINARY MODEL FOR METHOTREXATE PHARMACOKINETICS

Mode d'action immunosuppresseur

- Le MTX ne semble pas agir au 1er stade de la réponse immunitaire: son effet immunosuppresseur persiste, identique, lorsqu'il est administré 2 jours après l'antigène, donc lorsque celui-ci a déjà été capté et traité par les macrophages.
- L'action biochimique du MTX sur la synthèse de l'ADN a fait d'abord envisager une action inhibitrice générale sur les mitoses. Cependant, il est peu actif au moment où celles-ci, dans la réponse immunitaire, sont les plus nombreuses (jusqu'au 5ème jour) (division des cellules T et M dépendantes).
- En fait, actuellement, deux modes d'action du MTX sont envisagés, sur les données expérimentales :
 - l'inhibition de la différenciation cellulaire, à la période d'induction, des cellules lymphoïdes car:
 - . le MTX inhibe la synthèse du DNA et aussi celle du RNA, nécessaires à la différenciation (DREYER, 1968).
 - . Surtout, la date d'action optimale du MTX correspond à celle de la différenciation (2ème jour après stimulation antigénique).
 - . Enfin l'action générale cytotoxique ne peut que freiner la différenciation.
 - l'action sur la reconnaissance de l'antigène par les T lymphocytes, car :
 - . ils inhibent la formation des rosettes spontanées, c'est-à-dire les T lymphocytes au contact de l'antigène, et ce d'une manière très puissante (le rapport de la concentra-

tion minima inhibitrice des rosettes sur la concentration cytotoxique est de 1 pour 80) (BACH, 1971).

Il n'est actuellement pas possible de choisir entre ces mécanismes d'action, l'action sur l'ADN et l'ARN et sur le métabolisme des acides aminés, donc de protéines, permettant d'envisager une action cytotoxique directe, une action sur la différenciation cellulaire, une action sur la synthèse des sites récepteurs des T lymphocytes. (cf Dreyer, 1968)

Quoi qu'il en soit, l'activité immunosuppressive du MTX consiste finalement en :

- . une dépression de la synthèse des anticorps circulants, lorsqu'il est injecté (1mg/Kg) entre le jour -3 et le jour + 4, par rapport à l'administration de l'antigène, chez le rat (Santos 1967).
- . une diminution des réactions d'hypersensibilité retardée.
- . une dépression sélective de la synthèse des anticorps 7S (Schwartz R, 1967).

- Ajoutons que le MTX possède des propriétés antiinflammatoires; il diminue en partie la réaction granulomateuse inflammatoire expérimentale, mais est sans effet sur la réaction oedémateuse (Lechat, 1970).

C H A P I T R E IV

ETUDE DE LA TOXICITE EXPERIMENTALE AIGUE

Les études expérimentales ne concernent que la toxicité aiguë ou subaiguë, après injection à l'animal de doses léthales ou subléthales de MTX.

Il apparaît que chez la souris, après administration intrapéritonéale, la D_{L50} est de 27,5 mg/Kg.

Lorsque cette dose est injectée aux animaux, il se produit une période de latence clinique de 24 à 48 h, puis apparaissent des signes digestifs : anorexie, nausées (!), puis une diarrhée abondante et qui devient sanglante. Elle entraîne une déshydratation intense qui confine les animaux dans un état d'adynamie qui se termine par la mort.

L'étude anatomique montre une précession des signes histologiques :

Il existe une leucopénie dans le sang circulant dès la 6ème heure. La moelle osseuse se rarefie et dès la 15ème heure, il ne persiste que 20 à 30 % des cellules. Il existe des modifications de la maturation érythrocytaire, avec apparition de mégaloblastes. La myélopoeïse est aussi atteinte.

Les premiers effets se passent sur les cellules en division. Les prophases (chromosomes encore entourés de la membrane nucléaire) ne sont pas modifiés en premier, mais il y a surtout une accumulation de métaphases, et au contraire une diminution des cellules en anaphase et

en télophase (JACOBSON, 1964). L'effet du MTX aboutit rapidement à un aspect de moelle aplasique.

La muqueuse intestinale apparaît encore plus sensible à l'action de la drogue : 2 h après injection, il existe des modifications des mitoses de l'épithélium intestinal (JACOBSON). En 6 h, il apparaît une vacuolisation et une rétraction cytoplasmique des cellules de l'épithélium avec desquamation cellulaire, extravasation plasmatique et infiltration de la sous muqueuse. A la fin, en 24 h, le tableau réalisé est celui d'une ileo colite ulcéreuse, desquamante et hémorragiques.

L'étude des viscères montre une dilatation de l'estomac et de l'intestin constante, et remplis de liquide jaunâtre, parfois une hépatomégalie ou une splénomégalie, des hémorragies au niveau du coecum et des adenopathies mesentériques.

ETUDE DE LA TOXICITE HABITUELLE DU M T X

Comme l'avait montrée l'expérience des hématologues dans le traitement des leucémies aiguës, la tolérance des antifoliques (aminoptérine, améthoptérine à un moindre degré) est médiocre, et très fréquemment, sont rencontrées à un moment ou l'autre du traitement, des complications cliniques ou biologiques que l'on peut considérer comme étant habituelles, lors de ces traitements. Elles sont aisément explicables par la puissante action sur les mitoses, et donc sur les tissus à index mitotique élevé.

C'est ainsi que l'altération des muqueuses digestives, de lignées cellulaires sanguines par atteinte de la moelle, de la peau saine et des phanères, imposent très souvent un arrêt au moins temporaire des prises thérapeutiques, et la réduction des doses lors de reprise.

Rappelons que ces réactions ont conduit à l'abandon de l'utilisation de l'aminoptérine.

L'atteinte des muqueuses de l'appareil digestif se traduit le plus fréquemment par des aphtes et des ulcérations de la muqueuse buccale. Ils contre indiquent la poursuite du traitement.

Nausées, vomissements, anorexie, douleurs et crampes abdominales peuvent se rencontrer seuls ou accompagnés de diarrhée, d'ulcère, d'hémorragie digestive, parfois mortelles.

Les accidents sanguins, par leur fréquence,

nécessitent une surveillance fréquente, à intervalles rapprochés, (parexemple la veille de la prise lors de thérapeutique hebdomadaire), des 3 lignées cellulaires sanguines.

La leucopénie est fréquente et nécessite un arrêt temporaire et une diminution des doses.

La thrombopénie peut être la cause d'hémorragies, en particulier digestives.

L'anémie peut être mégaloblastique, par déficit folique, ou consécutive à une aplasie médullaire.

Les accidents cutanés consistent en ecchymoses spontanées ou provoquées, une réaction inflammatoire au niveau des lésions psoriasiques, en rash évocateur d'hypersensibilité à la drogue.

L'alopécie est la conséquence de traitements à doses élevées et de longue durée. Elle serait transitoire.

Utilisation en carcinologie

Dans les leucémies aiguës, les antifoliques ont été historiquement les premiers à être utilisés, en tant que cytotoxiques chimiques. Le méthotrexate a été utilisé par voie orale à la dose de 2,5 à 10 mg/j (0,10 à 0,20 mg/Kg/j), par voie veineuse à la même dose, en injection hebdomadaire, par voie intrarachidienne par injections de 2,5 à 10 mg tous les 2 à 4 jours.

Le méthotrexate est plus actif dans les formes lymphoblastiques que dans les formes myéloblastiques aiguës, comme d'ailleurs les autres cytotoxiques.

Cependant, la chimiothérapie des leucémies aiguës exige une véritable stratégie thérapeutique, dans le temps comme dans les associations des drogues. Le méthotrexate y reste une médication importante, quoique l'emploi, la recherche ou des essais de nouvelles médications restreignent son utilisation.

Dans le traitement chimiothérapique des tumeurs solides, le méthotrexate est surtout utilisé dans les cancers du sein, du poumon, de la sphère ORL, en association, à des doses de 60 mg/m^2 , tous les 15 jours par voie I.V.

Le méthotrexate est particulièrement employé dans le traitement du chorio épithéliome, par voie orale, en cures courtes de 4 à 5 jours, à la dose de 10-30 mg par jour.

Utilisation en dermatologie

En dehors du psoriasis, le méthotrexate a été utilisé dans le traitement de plusieurs affections :

- syndr. de Kaposi (BRANDAO, 1967) - mycosis fongoïde (BRANDAO)

Dans le traitement de verrues, Condylome, de Keratoses, de la maladie de Bowen, de lèpre (Baptista 1967) pour des che-
loïdes (Bourrel).

UTILISATION DU M T X DANS LE TRAITEMENT DU PSORIASIS

Les auteurs ayant utilisé le methotrexate sont en grande partie des auteurs nord-américains ou anglais. Les indications de ce traitement ont été élargies au fur et à mesure, pour être les suivantes :

- psoriasis très étendus, universels, de type congestif, ou pustuleux ou érythrodermiques
- psoriasis arthropatique
- psoriasis résistant aux thérapeutiques locales habituelles, (surtout irradiation aux ultra-violets, avec application de topiques: méthode de Goekerman; ou topiques seuls (goudron de houille), dermocorticoïdes) aux traitements généraux, aux corticoïdes.
- psoriasis pustuleux aigu, de type Von Zumbush
- psoriasis avec retentissement sur la vie sociale ou économique ou sur la psychologie du patient.

Les antifoliques ont d'abord été utilisés par voie orale. GUBNER, en 1951, a été le premier à préconiser cette thérapeutique, ayant constaté par hasard le bénéfice à en tirer sur les arthropathies psoriasiques. Il a ainsi traité 13 psoriasis dont 7 atteints d'arthropathie.

Les doses d'aminoptérine étaient de 1,5 à 2 mg/jour, selon la tolérance du produit. Le traitement a duré 10 jours à 9 mois, et la dose totale par patient a varié de 14 à 140 mg.

Le traitement a entraîné des améliorations certaines, mais des rechutes, sensibles à la reprise

du médicament, ont été observées à chaque arrêt de la thérapeutique. L'aminoptérine par voie locale, à 1 %, s'est montrée inefficace sur les lésions psoriasiques.

Rapidement, après cet essai, les traitements se sont multipliés, d'autant qu'il paraissait logique de traiter la prolifération cellulaire épidermique du psoriasis par un cytotoxique.

L'action du MTX sur les lésions cutanées psoriasiques débute quelques jours après le début du traitement, avec un temps de latence de 7 à 21 jours, avec de grandes variations selon le malade, et quelque soit le mode d'injection. Histologiquement, on note, en cas d'efficacité, une régénération de la couche granuleuse épidermique, avec diminution de l'hyperacanthose et de l'acanthose, ainsi que des images de cytotoxicité cellulaire directe : dégénérescence cavitaire et pycnose nucléaire, parfois images d'agglutination des chromosomes et diminution des mitoses normales.

- REES et BENNET en 1953 publièrent le résultat du traitement de 111 psoriasiques, âgés de 6 à 77 ans, à la dose de 0,5 mg/j d'aminoptérine.
- En 1958, EDMUNSON et GUY, comparant aminoptérine et MTX, trouvèrent un effet identique et une meilleure tolérance pour le MTX, qui sera ensuite presque toujours le seul utilisé.

La voie parentérale a été utilisée en 1964 par VAN SCOTT, sur 27 malades, à la dose initiale de 0,5 mg/Kg (25 mg en I M) hebdomadaire, et à une dose d'entretien de 25 à 75 mg/Kg tous les 7 ou 15 jours. L'auteur cons-

tate aussi des rechutes à l'arrêt du traitement.

Actuellement, le MTX par voie générale est administré par dose hebdomadaire orale, IV ou IM, par voie orale par période de 36 h, ou tous les jours per os.

- La 1ère méthode serait la moins toxique:

(voie orale : 10-25 mg/sem, maxima 37,5 mg.

voie parentérale : 25-50 mg, maxima 100 mg par prise)

- La 2ème est la plus rationnelle,

tenant compte de la cinétique cellulaire de l'épiderme psoriasique : le cycle de la cellule "psoriasique" dure 37,5 h (phase S : 8,5 h)

alors que la cellule épithéliale épidermique normale a un cycle de 457 h, avec phase S de 16 h (WEINSTEIN, 1971)

Le MTX est prescrit par prises de :

2,5 -5mg 3 fois, toutes les 12 h,

ou 4 fois, toutes les 8 h,

ceci une fois par semaine, avec maxima de 37,5 mg.

- La 3ème est la plus dangereuse :

2,5 mg par jour, 5 fois par semaine.

(d'après un éditorial des Arch. of Dermatology de mars 1972)

Il y a eu plusieurs essais d'utilisation du MTX par voie locale : l'intérêt en est évident.

GUBNER (1951), VAN SCOTT (1959), NURSE (1963) constatèrent l'absence d'effet.

ALLENRY (1966), FRY (1967) obtinrent des améliorations.

La voie locale entraîne des réactions importantes au niveau des téguments sains périphériques :

érythèmes, parfois purpuriques
lésions ulcéreuses et érosives
sensations de brûlures
hyperpigmentation locale résiduelle
hémorragies intradermiques

réactions parfois aussi gênantes que les lésions traitées.

Ces effets secondaires et le peu d'amélioration des lésions n'ont pas permis un développement de cette voie d'administration.

C H A P I T R E V

(A)

ACCIDENTS ET DECES survenus en cours de traitement

Nous avons noté 28 cas mortels survenus au cours du traitement par MTX, et directement causés par la drogue.

L'étiologie des décès est parfois difficile à déterminer, et dans plusieurs cas, des associations causales se partagent la responsabilité. Nous avons noté :

- 8 morts par aphasie médullaire
- 3 par hémorragie digestive
- 2 par atteinte rénale
- 6 par infection
- 7 par cirrhose ou insuffisance hépatique aiguë
- 2 par causes diverses.

D'après BAKER., dont le recensement portait sur 18 décès, 12 sont dûs à un surdosage absolu ou relatif,

une association thérapeutique dans 7 cas
corticoïdes dans 3

Aspirine dans 2

Tétracycline dans 2

5 cas sont liés aux conséquences métaboliques
de psoriasis érythrodermiques ou pustuleux

6 à un état pathologique antérieur.

Ajoutons que CLENDENING , puis RYAN (1969) ont rapporté respectivement 1 et 6 cas de Keratoacanthome. Le premier auteur qui a un penchant pour l'origine virale de l'affection, pense que le MTX a favorisé, par immuno-

dépression, la tumeur.

Il y a eu 8 cas de décès par aplasie médullaire (constatation anatomique, ou décès avec leucopénie inférieur à $1000/\text{mm}^3$ rapportés par :

BLACK (1964), SCHRANCK (1965), LAND, HAIMS en 1967, NYFORS, SANDERSON en 1968, RIMBAUD (1969).

- Dans 2 cas, il y avait association avec les corticoïdes; mais 4 autres malades avaient été traités avant par corticothérapie.

- Un malade prenait de fortes doses d'aspirine, un autre avait une moelle hypoplasique, une amylose et une pyélonéphrite chronique. La mort est causée par infection (2 cas) ou hémorragie digestive (4 cas). Il n'y a pas de précision pour le dernier.

- 3 malades sont morts d'hémorragie digestive non liée à une aplasie. (ROENIGK (1969), SCHRANCK (1965), DESARKNAÏ (1969).

L'un deux avait un ulcère duodénal ancien, l'autre un carcinome colique (hémorragie révélatrice).

- Si dans 6 cas de mort, le rein est en cause, son atteinte prédominante n'en est responsable que dans 2 : (Mac Kenzie, (1967); Ryan (1969).

Dans un cas, il y a eu découverte d'une amylose rénale ancienne à l'autopsie.

BAKER citant Condit, Chanes et Joel (1969) explique la rareté des atteintes rénales, par l'emploi de doses (0,5 mg/Kg) en général inférieures à celles qui provoquent (et proportionnellement) des anomalies des épreuves rénales : urée sanguine, clearance à l'inuline et au P.A.H.

L'infection (non liée à l'aplasie) par déficit immunitaire a causé 6 morts.

(ROENIGK et RYAN en 1969; WELLS (cité par BAKER, 1971); ROENIGK 1965). Il y a 2 cas d'infection mycosique, dont 1 chez un malade cortico dépendant.

- 7 cas de décès sont liés à une atteinte hépatique :

3 cirrhoses et

4 atteintes hépatiques aiguës.

Parmi celles ci une est survenue au cours d'un diabète cortisonique, (AMBLARD, 1971)

3 sont associées à une atteinte rénale nécrotique.

- Lyell (1967) rapporte le cas d'un homme mort dans un tableau de syndrome de Lyell.

- Grupper (1970) décrit un oedème aigu pulmonaire non expliqué, rapidement mortel.

C H A P I T R E V

(B)

LESIONS HEPATIQUES

- L'expérience des hématologues avait montré la fréquence des anomalies des tests hépatiques lors de l'utilisation de l'aminoptérine, puis du methotrexate. Le même phénomène fut retrouvé par les dermatologues, lors du traitement du psoriasis.
- Ce sont les transaminoses sériques (examen facile à pratiquer) qui sont le plus souvent augmentées, mais la plupart des tests biologiques explorant la fonction hépatique peuvent être atteints, et en particulier la bilirubinémie, l'excrétion de la BSP, le cholestérol sérique et l'albuminémie.
- Pendant les premières années de l'utilisation du MTX, ces anomalies furent toujours considérées comme transitoires, et les dosages retournaient à la normale après l'arrêt de la thérapeutique.
- D'après les travaux recensés par Solère dans sa thèse, les anomalies des tests hépatiques sont retrouvées dans 25 % des cas. Le pourcentage est très variable selon les séries, en raison de la variabilité des posologies, des durées de traitement, et donc de la dose totale, et enfin de la périodicité des examens.
- Il est exact que les dosages sont souvent augmentés d'une manière transitoire. Si BORRIE (1967), sur 60 psoriasis ne rapporte que 5 anomalies biologiques,

NYFORS (1970) sur 50 malades trouve les transaminases augmentées dans 56 % des cas, le taux de prothrombine abaissé dans 26 % des cas. Citons encore les chiffres de ROENIGK (1971) : sur 37 malades

13 cas où les SGOT sont supérieures à 60 u

9 cas où les SGPT sont supérieures à 50 u

(6 cas où les élévations sont parallèles)

11 cas où la rétention de la BSP est supérieure à 10 %; (avant traitement, moyenne arithmétique respective : (22u, 14u, 4 %).

19 malades ont eu au moins une modification d'un de ces 3 chiffres.

RYAN, en 1964, a procédé à une étude de ces anomalies. Sur 10 malades traités par 0,5 mg d'aminoptérine ou par 2,5 mg de MTX per os par jour et par périodes de 6 jours de traitement séparées par 3 jours d'intervalle. Toutes les épreuves du BSP sont devenues anormales, les SGOT 5 fois et les SGPT 4 fois. En moyenne, les chiffres sont perturbés au maximum après 4 périodes de prise, redescendent rapidement à des valeurs normales ou subnormales après arrêt, et restent stationnaires en cas de reprise.

- Sur ces conclusions, les prescripteurs se contentaient alors de diminuer les doses et de mieux surveiller les malades porteurs de "tares hépatiques". Néanmoins, le doute sur l'innocuité hépatique du MTX persistait, car la fréquence des cirrhoses hépatiques chez les enfants leucémiques traités par les antifoliques ne pouvait laisser de méprendre sur les risques de ces médicaments.

- Ainsi, c'est RICE en 1952, à la 2ème conférence sur les antagonistes de l'acide folique dans le traitement des

leucémies, qui constata le premier à l'autopsie d'enfants traités à des doses jugées faibles, des lésions "simulant" une cirrhose dans 4 cas, sur une courte série de 26 enfants. Aucun des autres participants, sur des séries plus importantes, n'avait retrouvé de pareilles lésions.

- En 1955, COLSKY rapporta 5 cas de tableaux cliniques et biologiques de cirrhose, avec hépatomégalie, ascite, circulation collatérale, sur 7 enfants leucémiques traités par méthotrexate. Sur 3 autopsies pratiquées, une seule montra une infiltration leucémique du foie. Cette cause éliminée, les 2 autres cirrhoses ne pouvaient être dues qu'à une hépatite transfusionnelle, où à la thérapeutique, le méthotrexate étant connu comme interférant dans le métabolisme de la choline, de la betaine et de la méthionine(Williams, 1951), classiques facteurs lipotropes dont on connaît une part de responsabilité, en cas de carence, dans la genèse des cirrhoses expérimentales. Les doses utilisées étaient fortes, de 2 à 10 mg par jour per os, pour des enfants de 3 à 5 ans, et pour des totaux de 865, 1057, 237, 525, 675 mg. L'auteur concluait au rôle de l'association de la thérapeutique et du terrain leucémique, car il n'observa aucune lésion chez 50 adultes traités, sans préciser les doses qu'avaient reçus ces derniers.

- En 1960, HITZIG rapporte 3 cas de cirrhose, anatomiquement vérifiés, chez 3 enfants leucémiques traités par antagonistes de l'acide folique, pendant 9 à 22 mois. Il estime que le traitement de cette complication est à envisager, pour améliorer la survie des enfants atteints.

- La même année, HUTTER et coll. publient une étude anatomique portant sur 333 malades, dont 273 leucémiques traités, les autres servant de contrôle. Sur 247 traités par antifoliques, 80 % présentent des lésions de fibrose (30 % étant importantes); (sur 26 enfants non traités, 26 % présentent des lésions minimales de fibrose, 4 % des lésions à un stade plus avancé, aucun n'ayant de fibrose marquée).

La durée moyenne de traitement chez les plus atteints (au nombre de 14) a été de 10,4 mois, et tous ont reçu des stéroïdes associés, (en moyenne pendant 2 mois et demi) et pour la majorité, des antipurines pendant 7 mois.

Ils ont tous présenté au moins un ictère, ou une ascite ou des perturbations des tests hépatiques. Anatomiquement, le foie présentait une capsule dense, une surface nodulaire, était hypertrophié sauf dans 2 cas avec atrophie. Il existait une sclérose collagène importante avec infiltration cellulaire graisseuse, régénération cellulaire, dépôts fibrineux dans les veines centrolobulaires. Des cellules présentaient des pycnoses, ou une caryolyse nucléaire.

- IAFI en 1965 rapporte le cas de 7 enfants, tous leucémiques et soumis d'abord aux corticoïdes associés à la 6 M-P puis aux antifoliques, qui présentèrent des signes cliniques tels que ascite, oedème, ictère, hépatosplénomégalie. L'autopsie ou la biopsie montrèrent des proliférations de tissu conjonctif dans les espaces porte, la destruction de l'architecture lobulaire, des néocanalicules biliaires, et des altérations cellulaires marquées; cela de 3 à 10 mois après MTX et sur 32 malades;

7 donc présentèrent des tableaux de cirrhose avec hypoalbuminémie chez 5 d'entre eux, 1 cas avec élévation des SGOT, 2 avec hyperbilirubinémie.

La dose de MTX était de 0,25 mg/Kg.

- TALERMAN, en 1966 rapporte 1 cas : enfant de 7 ans mis au MTX à 2,5 mg/j pendant 3 ans, ayant reçu au total 2,5 g, pour leucémie lymphoblastique. A l'autopsie (le décès a été causé par une hémorragie pulmonaire) le foie pèse 1200 g, est jaune à surface nodulaire, très consistant. La rate pèse 720 g. Il existe une fibrose collagène interstitielle, délimitant des nodules et y créant des travées, une prolifération des capillicules biliaires, une infiltration lymphocytaire, ainsi qu'une infiltration graisseuse avec images de régénération cellulaire. Cette observation est exemplaire car il n'y a pas d'association médicamenteuse avec le MTX.

D'autres auteurs rapporteront chez les enfants leucémiques des cas similaires.

- Il fut admis, tant qu'aucun cas de cirrhose ne fut rapporté chez des psoriasiques traités, que ces lésions étaient dues à la destruction des cellules leucémiques ayant envahi le foie, et partant, de la création d'une fibrose simplement réactionnelle.

- C'est en 1964 que furent rapportés les premiers cas de lésions hépatiques, au cours du traitement du psoriasis, par O'ROURKE et BLACK, séparément.

- BLACK étudia les effets du MTX sur 21 malades (étude en double aveugle) atteints de rhumatisme psoriasique,

en injectant de fortes doses à 3 reprises, à 10 jours d'intervalle. Il y eut un décès, chez un homme de 39 ans, traité huit mois avant l'expérience par 30 mg de prednisone par jour. Il reçut 3 doses (50, 100, 150 mg). Il mourut d'hémorragie digestive 4 jours après, avec des signes d'aplasie (G.B. à 400/_{mm} 3) et des SGOT élevés à 200 u. A l'autopsie, à coté d'embolie pulmonaire massive, d'ulcérations oesophagiennes, il trouva des lésions de nécrose centro-lobulaire hépatique.

- O'ROURKE rapporte le cas d'une femme de 62 ans, présentant un rhumatisme psoriasique depuis 5 ans, et traité par de la cortisone puis de la chloroquine, puis par MTX (à raison de 15-30 mg par semaine parfois associé à la cortisone, à 2 reprises pendant 10 puis 5 mois. A la fin de ce 2ème traitement, la BSP est à 48 %, l'albumine à 35 g/l et le foie déborde le rebord costal de 3 cm. La biopsie montre une infiltration graisseuse et une fibrose périportale. La malade n'était ni alcoolique, ni exposée à un toxique hépatique.

- en 1968, COE et BULL décrivent 3 cas de cirrhose dont 2 avec hypertension portale et varices oesophagiennes chez des patients non alcooliques, traités pendant 11 à 40 mois par MTX, atteints de psoriasis.

- en 1969, plusieurs auteurs rapportent des cas de cirrhose.

- EPSTEIN traite par voie IM, à raison de 50 mg de MTX par semaine, pendant 3 ans, 1 malade (dose totale 3150 mg). Le patient meurt dans un tableau de cirrhose ascitique. Le foie est le siège d'une importante fibrose et d'infiltration graisseuse cellulaire.

- MAC DONALD, sur 36 malades traités par 25-50 mg, par voie I-V hebdomadaire, constate 5 élévations des SGOT, et chez 2 malades alcooliques, une cirrhose de Laennec à la biopsie. Il prescrit l'arrêt de l'ingestion d'alcool seulement.

- MULLER rapporte 2 cas de cirrhose, après 5 ans de MTX, et 5 cas de dégâts hépatiques moins prononcés. Il estime le MTX dangereux, car, ne donnant que des rémissions, le traitement doit être permanent. Et par ailleurs les tests hépatiques jugent très mal l'importance des lésions anatomiques. Les doses totales reçues par les 2 malades étaient de 2700 mg et de 3000 mg.

- RIMBAUD à la réunion de Nancy, en novembre 1969, de la Société de Dermato-Syphiligraphie, sur les immunodépresseurs en dermatologie, rapporte un cas de cirrhose sur 20 malades traités à des doses hebdomadaires I.M. de 25-50 mg.

C'est le premier cas rapporté en France.

- en 1970, DUBIN publie 3 cas de désordres hépatiques, dont un cas de cirrhose chez un homme de 23 ans, recevant du MTX par voie orale (0,5 à 1 mg, 5 jours sur 7) et qui prenait 6 aspirines par jours depuis 8 ans. A la biopsie : nodules parenchymateux, rupture des travées hors des lobules, nécrose focale, cellules géantes avec noyaux grands et irréguliers, multinucléés, condensation cytoplasmique, vacuoles graisseuses intracellulaires, inflammation chronique et fibrose portale.

- GRUPPER et Mme J. Bourgeois-Spinasse publient en France

un cas de cirrhose liée au MTX, en traitant des psoriasis. Sur 36 malades traités par des doses de 25-50 mg I.M. hebdomadaire, ils notent 2 fois une asthénie persistante avec augmentation de la BSP, une pyélo-néphrite associée à des perturbations des tests hépatiques. Parmi 2 décès, l'un a lieu dans un tableau d'insuffisance cellulaire hépatique aiguë; à l'autopsie : cirrhose diffuse avec fibrose, infiltrat micro nodulaire hépatique et pulmonaire de type sarcoïdique.

- WEINSTEIN étudie 29 patients dont 21 traités par MTX (durée du traitement entre 3 semaines à 10 ans), par voie I.M. ou orale. Le MTX a été arrêté 3 semaines avant la biopsie. Tous les malades sauf 4 ont une biopsie anormale: il y a 11 images de métamorphose graisseuse, 3 images de nécrose focale, 2 cas de fibrose portale et une cirrhose

Cependant, sur 8 malades dont la biopsie a précédé le traitement 4 cas sont anormaux (avec 1 cas de nécrose focale). Les biopsies ont été classées selon la consommation d'alcool des sujets, qui joue un rôle dans la distribution des résultats. Cependant, le vaste échelonnement des doses reçues de MTX ne permet pas d'approfondir les résultats.

- SHELMIRE rapporte son expérience, portant sur 75 malades âgés de 8 à 71 ans, dont la durée de traitement varie de 4 semaines à 4 ans. Il note 5 cas de lésions hépatiques de type cirrhotique dont seulement 2 ont été biopsés.

Les malades atteints étaient âgés de 52, 54,

73, 48, 65 ans, le plus jeune étant une femme. Ils ont tous été traités par voie orale, 3 avec prise journalière de 5 mg, les 2 autres à doses plus faibles et espacées.

La durée du traitement s'échelonne de 2 mois à 4 ans (et 15 mois, 15 mois, 2 ans), les doses totales variant entre 200 et 1500 mg. (dont 330, 720, 800 mg).

2 malades seulement furent biopsés : cirrhose post-hépatique chez l'un, avec fibrose périportale prédominante associée à une cholecystite aiguë, fibrose et nécrose de type toxique, cellulaire, dans l'autre. La biologie (toutes les BSP sont nettement anormales) et la clinique font soupçonner dans les 3 autres cas une cirrhose franche.

Il est intéressant de noter que les 5 malades avaient des antécédents hépatiques : 3 étaient alcooliques, 1 avait eu un ictère dans l'enfance, le dernier une infection avec gangrène des voies biliaires, pendant le traitement.

- En 1971, AMBLARD publie en France un cas de cirrhose chez un homme de 53 ans atteint de psoriasis pustuleux, traité pendant 10 mois par les corticoïdes, puis après un an d'accalmie, mis au MTX par voie I.M. hebdomadaire, pendant 7 mois (dose totale reçue : 1 g). Les examens et en particulier les tests hépatiques sont normaux, avant et après traitement. La consommation d'alcool est de un quart de litre de vin par jour. 3 semaines après l'arrêt du MTX, une rechute survient : reprise du MTX (4 injections hebdomadaires de 50 mg) et survenue d'un subictère.

La biopsie montre une stéatose avec début de fibrose. survient un diabète cortisonique et le malade

décède. Le foie, à l'autopsie, est le siège d'une sclérose collagène et de micronodules cirrhotiques.

- DAHL rapporte 45 cas de biopsie hépatique, dont 37 portent sur des psoriasis traités par MTX, pendant 3 à 73 mois, à la posologie journalière de 2,5 mg per os, 2 à 5 jours par semaine, où tous les jours une semaine sur 2, ou par intermittence : 5 à 45 mg per os ou I.M., toutes les 1 à 4 semaines, en fonction de la tolérance clinique ou biologique.

Sur les 37 cas traités, la biopsie a montré 7 cirrhoses : 4 cirrhoses macronodulaires, 1 de type hépatite chronique active, 1 macro et micronodulaire, et 1 avec une légère sidérose; et aussi un degré variable de fibrose dans 10 autres, 17 signes d'hépatite ailleurs: 9 inflammations des espaces porte et du parenchyme (infiltrat de mononucléaires) avec parfois petits foyers de nécrose; dans 2 cas, présence de corps acidophiles et dans 13 de vacuoles nucléaires. Selon l'auteur, la gravité est liée à la durée du traitement et non à la dose totale.

Il n'y a eu que 3 biopsies normales. Sur 20 malades cliniquement normaux, il y a 3 cirrhoses, 9 fibroses, 14 anomalies non spécifiques, et 2 biopsies normales. Une étude statistique a été entreprise (cf tableaux). Ses conclusions en sont les suivantes :

- 1) Il n'y a qu'une petite corrélation entre la perturbation de la BSP et la gravité anatomique. Les malades ont été répartis en 3 groupes : Normaux (y compris les anomalies non spécifiques découvertes à la biopsie), fibrose hépatique, cirrhose hépatique).

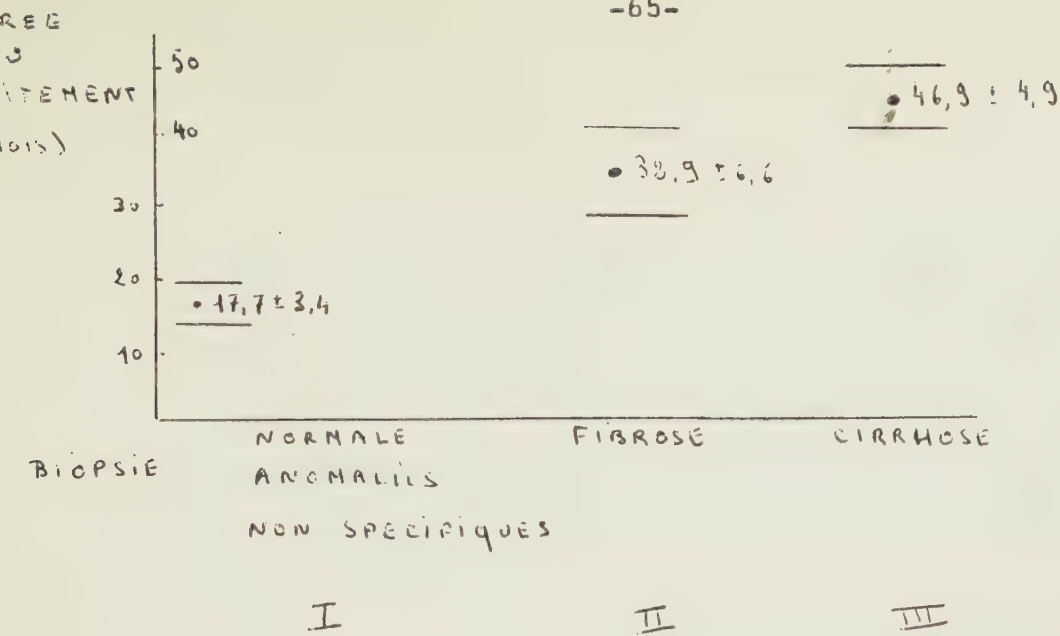
- 2) Il y a une liaison statistique entre la durée du traitement et les 3 classes précédentes : la différence entre les biopsies "normales" et les cirrhoses est très significative avec $p = 0,001$. Entre groupe "fibrose" et groupes "normaux", elle l'est aussi : $p = 0,05$. Par contre, entre "fibrose" et "cirrhose", elle n'est pas significative. Il n'y a pas de différences entre les 3 groupes, quand à la dose "quotidienne" (exprimée par commodité en mg/mois).

- Sur 8 malades témoins, aucune anomalie n'est décelée, mais quelques BSP anormales.

Le travail de DAHL, par l'homogénéité des cas, et l'étude mathématique entreprise, constitue certainement la meilleure publication sur l'hépatotoxicité du MTX.

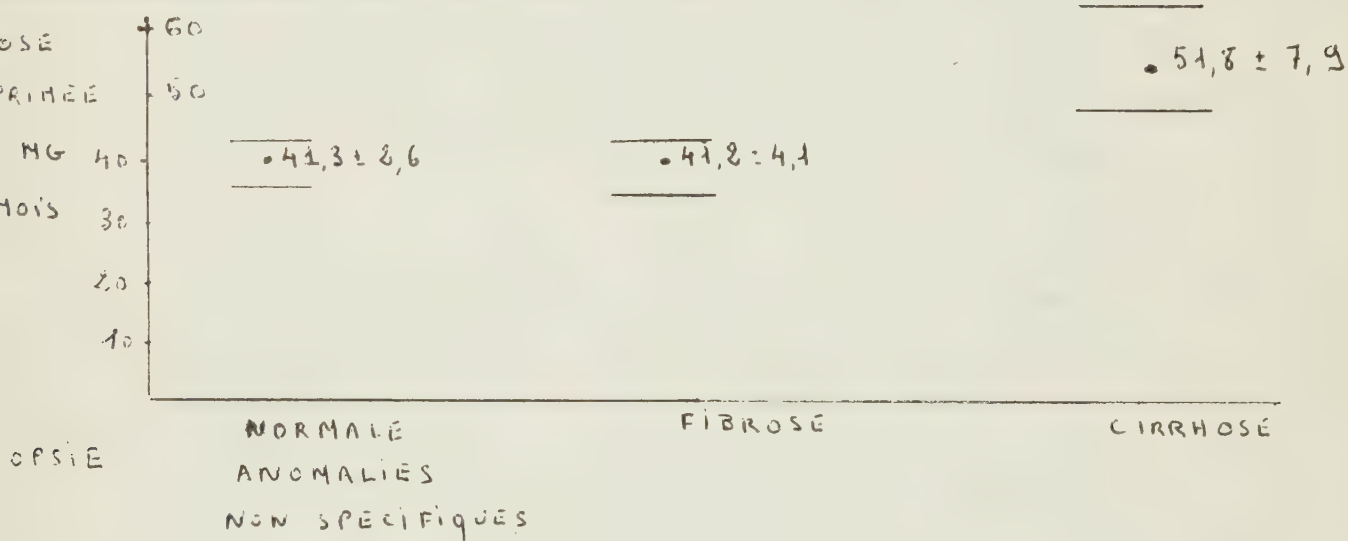
En conclusion, et par comparaison avec son groupe témoin et le travail de BERGE, (cité plus loin), l'auteur estime que l'hépatotoxicité du MTX n'est pas viable, et fréquente (19 % de cirrhose, 27 % de fibrose dans sa série). Les test fonctionnels sont de peu de valeur, pour la détection des lésions.

La pssologie intermittente serait moins toxique que le traitement continu..

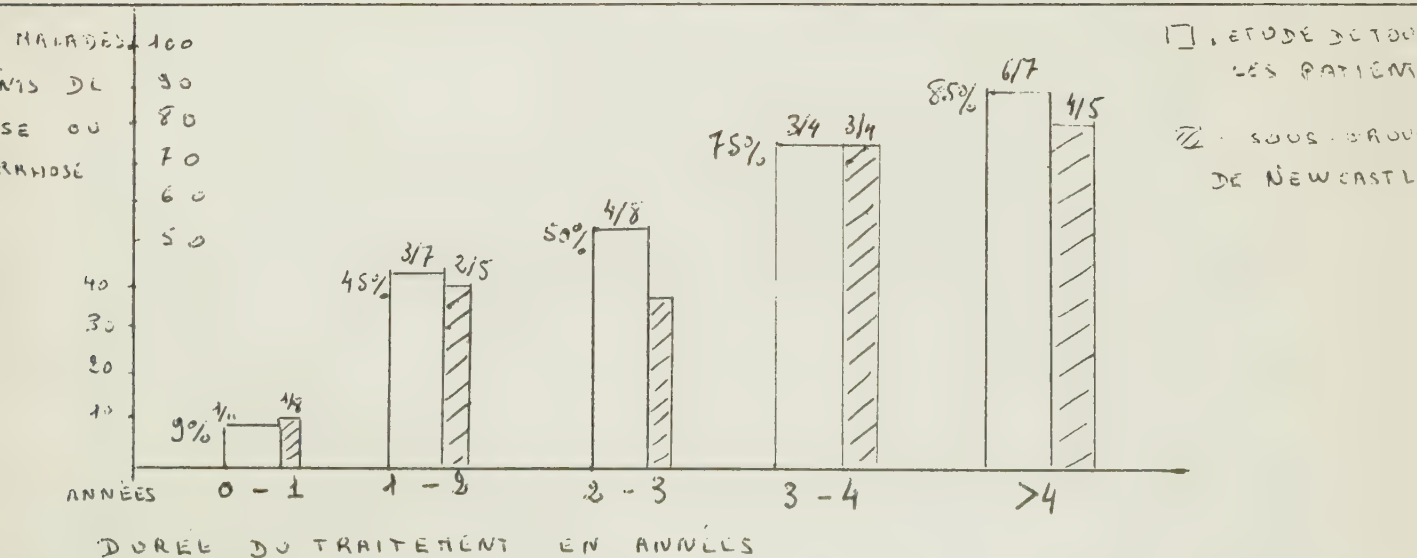


DIFFERENCE STATISTIQUE ENTRE I ET III : $P < 0,001$

I ET II : $P < 0,05$



PAS DE DIFFERENCE STATISTIQUE SIGNIFICATIVE ENTRE LES 3 GROUPES.



- FILIP décrit une complication hépatique et pulmonaire chez un même malade; l'atteinte pulmonaire était de type réaction allergique granulomateuse avec infiltrat radiologique de guérison rapide, accompagnée cliniquement d'une hépatosplénomégalie. La biopsie hépatique montre une infiltration cellulaire ainsi que des images de nécrose cellulaire.

- PALMER et SUEDDON ayant pratiqué 21 biopsies, chez des psoriatiques traités par MTX per os, trouvent 15 anomalies: 3 cirrhoses, (2 malades étaient alcooliques, le 3ème sans aucun antécédent hépatique) 4 fibroses de degré modéré, 8 infiltrations graisseuses. Les dégats hépatiques ne sont pas liés à la dose totale (répartition entre 100 à 4125 mg). Cependant, avant traitement 7 biopsies étaient anormales (6 infiltrations graisseuses, 1 fibrose).

- ROENIGK a procédé à l'étude de l'hépatotoxicité du MTX à l'aide de 50 biopsies, chez 13 malades avant traitement, chez 37 autres après traitement, en général par prise hebdomadaire de 25 mg per os.

dans le 1er groupe : 6 biopsies sont normales,

7 anormales

dans le 2^è groupe : 33 sont anormales (5 cirrhoses, 3 cas d'inflammation périportale avec fibrose,

11 infiltrations graisseuses avec anomalies cellulaires,

14 infiltrations graisseuses),

chez 29 malades. La consommation d'alcool intervient mais avec un rôle modeste.

L'étude statistique des résultats (non publiée d'ailleurs par l'auteur) s'avère difficile, en raison de nombreux cas aberrants. La dose totale ne joue pas de rôle dans la distribution de la gravité des lésions hépatiques.

- 2 travaux sur l'hépatotoxicité du MTX ont conduit leurs auteurs à des conclusions minimisant le rôle joué par le médicament. Il s'agit de ceux de Berge et de Zachariae.

- BERGE en 1970 a pratiqué 35 biopsies hépatiques chez 32 psoriasiques non traités et chez 3 traités par MTX:

le premier de ces 3 avait reçu 40 mg : à la biopsie, infiltration graisseuse modérée,

le deuxième après 670 mg, présentait une stéatose de degré modéré,

le troisième, après 260 mg reçus en 4 ans, était le plus atteint: importante infiltration graisseuse, granulome avec cellules épithélioïdes et multinuclées géantes, sans nécrose.

Chez ces 3 malades, les tests hépatiques étaient normaux, et ils ne buvaient pas d'alcool. Chez les autres subdivisés en 2 groupes, selon la consommation d'alcool, les résultats étaient les suivants :

9 malades consommant plus d'1 litre de liqueur forte : la biopsie montra 2 cirrhoses et 4 infiltrations graisseuses. Les transaminases étaient anormales chez les 6, ainsi que chez un 7ème malade. La rétention de la BSP était élevée chez 3 d'entre eux.

Chez 23 malades consommant moins d'1 litre de boissons fortes : la biopsie découvrit 10 infiltrations graisseuses. Les transaminases étaient élevées dans 3 cas. Berge

concluait que les anomalies de la biopsie hépatique sont souvent retrouvées, ce qui réduit le rôle du MTX dans leur genèse.

- ZACHARIAE et SCHIÖDT en 1971 ont pratiqué 57 biopsies chez 36 patients, dont 33 atteints de psoriasis ; 15 psoriasiques sont examinés avant traitement : il n'y a pas de différence dans la répartition des anomalies en comparaison de 23 malades traités par MTX (doses non précisées). Une haute incidence d'images pathologiques est observée dans les 2 groupes. Ce sont les formes érythrodermiques de psoriasis qui ont les plus grandes anomalies : 9 sur 10 ont une infiltration graisseuse débutante, et 8 sur 10 des signes de nécrose focale.

L'étude des résultats ne montre pas de corrélation avec la consommation d'alcool, l'obésité, ou le traitement par MTX. Aucun cas de cirrhose n'est observé. Il est suggéré par le MTX n'a pas d'effet toxique hépatique en conclusion. Un traitement local prolongé (liqueur de Fowler?) ou d'autres médicaments peuvent en être cause. Cependant, chez 14 malades biopsés itérativement à 10 mois d'intervalle, il existe une nette augmentation des surcharges graisseuses au fil du temps.

Les résultats de ces 2 publications scandinaves doivent être comparées à l'étude du groupe témoin de DAHL, déjà cité. Cet auteur a tenu compte de ses 8 malades non traités par MTX, et du travail de BERGE portant sur 32 cas : au total, 2 cirrhoses et 1 fibrose hépatiques découvertes. D'après DAHL, l'incidence des cirrhoses dans la population générale au Royaume-Uni est de 0,17 %, et la fréquence de psoriasis de 1-2 %.

C O N C L U S I O N

- En conclusion de l'étude de l'hépatotoxicité, dans le cadre du traitement du psoriasis, du méthotrexate, nous avons colligé pour la période 1964-1971, 31 cas de cirrhose hépatique anatomiquement vérifiés, dont 2 ont entraîné la mort, et 3 autres cas de décès par atteinte hépatique aiguë. L'autopsie ou la biopsie ont aussi montré 22 cas de fibrose hépatique, la fibrose étant presque toujours accompagnée d'images de nécrose cellulaire et de surcharge graisseuse.
- Il est en vain d'essayer de faire une étude statistique, en raison des données fragmentaires des différents articles; cependant le total des cas anatomiques (biopsie ou anatomie) vérifiés que nous avons noté est de 174. Comme dans plusieurs publications, seuls quelques malades cliniquement ou biologiquement suspectés d'atteinte hépatique ont été biopsés, le total des cas rapportés par les 23 auteurs est de 444 malades.
- Les 31 cirrhoses, les 3 décès aigus et les 22 fibroses doivent-ils être comparés par rapport aux 174 ou aux 444 cas? Rappelons que de l'avis de plusieurs auteurs, les dégats hépatiques anatomiques ne peuvent être valablement estimés par la clinique ou la biologie.
- Si nous comparons uniquement les résultats à partir de travaux où l'étude anatomique de parti pris concerne tous les malades inclus dans l'étude publiée, (et il s'agit alors des travaux de BERGE, DAHL, DUBIN, PALMER, ROENIGK, XEINSTEIN et ZACHARIAE) sur un total de 145 cas, il fut

- découvert 17 cirrhoses, 22 fibroses, 36 images de nécrose cellulaire : soit respectivement 12 %, 15 % et 24 %. L'étude des groupes témoins non traités et dont les cas ont été publiés uniquement parmi les mêmes auteurs donne les résultats suivants : sur 70 témoins, 2 cirrhoses découvertes ainsi qu'une fibrose et 13 nécroses cellulaires, soit respectivement 2,7 %, 1,4 %, 18 %.
- Une étude statistique "plus approfondie" risquerait d'être une manipulation de chiffres illusoire, les conditions de chaque étude étant différentes, ou imprécises : classification des biopsies, leur date, symptômes associés, antécédents diversement appréciés, modalités thérapeutiques
- L'étude anatomique des lésions hépatiques ne montre pas d'anomalies bien spécifiques : les images de surcharge graisseuse, de sclérose par fibrose périportale sont banales. La nécrose est de type acidophile, mais s'accompagne souvent de cellules anormales, avec anomalies nucléaires (cellules multinucléées), ou cytoplasmiques : condensation, hyalinisation. Dans 2 cas au moins, il y a eu surcharge pigmentaire : lipofuschine + (Dubin 1970) légère sidérose (DAHL, 1971). La réaction inflammatoire se traduit le plus souvent par des infiltrations de cellules mononucléées.

Quand aux cirrhoses constatées, les plus fréquentes semblent être de type post nécrotique, ou encore portales.

Une étude anatomique sur l'hépatotoxicité de l'aminop-térine, par Smetana (1963) confirme le rôle de la nécrose:

- modifications dégénératives avec nécroses cellulaires hépatiques, de différentes portions du lobule, sans topographie exacte. Si la destruction est importante, il se produit des pseudo lobules de régénération et parfois ces derniers ont un aspect presque normal.
- Ainsi (et nous sommes dans le domaine de l'hypothèse) l'atteinte hépatique semble liée soit à une destruction cellulaire directe par le MTX, primitive, et à laquelle le foie "répond" par la cirrhose, soit à une atteinte indirecte par carence protéinique prolongée induite par les effets des antifoliques. Rappelons surtout que Charache a constaté la présence du MTX dans le foie humain 116 jours après ingestion, et Werkeiser plus de 8 mois, chez la souris, et qu'il existe un cycle entéro-hépatique du MTX, sans inactivation du produit.
- Les circonstances de survenue de ces cirrhoses sont variées, fonction de la thérapeutique elle même et de l'état associé du malade.

D'après tous les auteurs, la cirrhose n'est pas liée à la dose totale reçue, mais plutôt à la durée totale du traitement. Cela peut s'expliquer par le fait qu'il existe une sorte de "biaisage" dans l'administration du produit : s'il est mieux toléré, cliniquement et/ou biologiquement, les prises sont augmentées, et la dose totale est forte. Or, si l'on en croit Freeman-Narro (1964), il existe 2 populations distinctes, quant à la vitesse d'élimination et donc au taux sanguin du produit : ceux qui éliminent lentement le produit sont les plus susceptibles de faire des accidents au cours du traitement (diarrhées, ulcérations, hémorragies ...). N'en

- serait-il pas de même, par l'apparition des lésions hépatiques ? (DUBIN, 1969)
- Dans le même état d'esprit pharmacologique, le rôle de l'hypoalbuminémie, (le MTX est lié à l'albumine sérique) conséquence la plus fréquente des désordres métaboliques dans les formes de psoriasis pustuleux ou érythrodermique (HAIM et ALROY 1968, NYFORS, 1968), de l'ingestion d'aspirine (BLACK, 1964), de tétracycline (RYAN, 1966), de sulfonamides (HUTTER, 1969), produits d'usage banal, peut favoriser la toxicité du MTX.
- Les antécédents, ou la suspicion d'atteinte hépatique antérieure (alcool, hépatite ...) jouent un rôle important : sur les 31 cirrhoses colligées (et dans la mesure où les publications le précisent) la consommation d'alcool est impliquée dans 7 cas, les corticoïdes dans 2, les hépatites dans 2 cas, l'aspirine dans 1., c'est à dire qu'il y a un état associé dans 1/3 des cas.

L'étude de l'observation de Mme P, et en particulier des causes de ses lésions hépatiques, de leur évolutivité après traitement au MTX, et de la nécessité de ce traitement, permet de tirer les enseignements qui vont suivre.

Mme P., âgée de 67 ans, a été hospitalisée pour une polynévrite peut être liée à la prise de nitrofurantoïne. Au cours de son hospitalisation, l'histoire de son traitement par méthotrexate d'un psoriasis très ancien est apparue. De même que l'existence d'une stéato-fibrose d'apparition juste postérieure au traitement, et qui lui semble liée.

Elle a donc subi un traitement par MTX, seulement associé à des soins locaux, de durée et de modalités courantes. Elle a été traitée durant une période de 58 semaines (13,5 mois). Cette durée est relativement courte : la durée moyenne, selon le travail de DAHL, des traitements dans le groupe des porteurs de fibrose hépatique est de $32,9 \pm 6,6$ mois. La durée, dans le groupe témoin (absence de lésions significatives) est de $17,7 \pm 3,4$ mois. Du même auteur, la proportion de cas de fibrose et de cirrhose détectées, lorsque la durée du traitement est comprise entre 1 et 2 ans, est d'environ 40 à 45 % des cas.

La dose totale reçue est de 1165 mg de MTX. Comme il est écrit plus haut, ce n'est pas un bon moyen de comparaison. Cette dose est donc tout à fait habituelle, et même doit être jugée faible, car l'administration en est parentérale et hebdomadaire. C'est de toutes les formes d'administration, celle qui entraîne habituellement le moins de complications. La dose mensuelle reçue est

de 86 mg/mois, soit 21 mg par semaine (0,4 mg/Kg/semaine). Elle est à comparer au maximum de 100 mg par injection hebdomadaire admis. Il apparait que le traitement est modéré et plusieurs injections ont été supprimées dès le premier signe d'atteinte hématologique.

La surveillance clinique et biologique est conforme à celle préconisée dans de pareils traitements : toutefois, on ne peut que regretter le manque de périodicité de la BSP (2 seulement ont été pratiquées, avant, et après 2 mois). Dans l'ensemble, il n'y a aucune perturbation notable des examens hépatiques, ni d'apparition de signes cliniques anormaux.

L'insuffisance rénale de la malade est indiquée par le coefficient de Van Slyke égal à 52 % avant traitement, et en fin d'administration à 48 %. Mais les contrôles successifs donnent des valeurs supérieures (72, 74, 83, 74, 77, 56 %). L'urée sanguine a toujours été normale.

Rappelons que lors de son hospitalisation dans le service du Professeur Perrault, la clearance de la créatinine est égale à 22 ml/mn, avec créatininémie égale à 16 mg/l. De telles valeurs traduisent une atteinte fonctionnelle rénale, et ceci est un facteur augmentant la toxicité du MTX, éliminé à 95 % par les urines. (C'est ainsi que l'aspirine en réduisant l'excrétion du MTX, contribue à l'intolérance du produit (LIEGLER, 1967).

En ce qui concerne la polynévrite, il n'est pas possible de préciser les doses reçues de nitrofurantoïne, et donc si un surdosage relatif a été causé par une élimination rénale amoindrie, et a joué un rôle dans l'apparition des troubles neurologiques.

La fonction rénale mérite toujours surveillance, et son atteinte une diminution calculée des doses des médicaments à élimination urinaire. Chez Mme P., les doses reçues de MTX sont loin d'être énormes, et il est difficile de se prononcer sur la majoration de la toxicité provoquée par l'atteinte antérieure du rein. Il n'y a d'ailleurs pas de liaison entre la dose reçue par unité de temps et la toxicité du produit (DAHL). C'est dire que de toutes façons une posologie modeste ne met pas à l'abri des complications du MTX.

Le méthotrexate est-il seul en cause dans l'apparition de la fibrostéatose ? Il est évident qu'en l'absence de biopsie hépatique avant traitement, il est difficile de l'affirmer. Les tests hépatiques préthérapeutiques sont normaux, mais ils ne traduisent pas l'état anatomique du foie. La malade ne boit qu'une quantité très modérée de vin, quantité certainement insuffisante pour expliquer ce gros foie. Elle n'a jamais eu d'hépatite. D'ailleurs, l'état anatomique à la biopsie élimine ce diagnostic. Et si l'on ne trouve pas de signes directs de nécrose cellulaire toxique, il ne faut pas oublier que la biopsie a lieu plus de 10 mois après la dernière injection de MTX. Ce type de lésions n'est pas constant.

C'est au sortir des troubles cardiaques, qui ont motivé l'arrêt du MTX, qu'est palpée une hépatomégalie constante, alors que la malade se plaint de signes digestifs et généraux : nausée, inappétence, asthénie, signes mis sur le compte d'une intoxication digitalique mais dont la persistance les fait rattacher plutôt à

l'hépatomégalie, et entraîne l'abandon définitif des injections. C'est ainsi que dans le service du Professeur Caroli, le diagnostic de téato-fibrose est posé. Les lésions hépatiques peuvent être considérées comme existantes à la fin du traitement par MTX. Ce fait est en accord avec les données de la littérature (aussi bien chez les malades leucémiques ou psoriasiques) ou l'apparition des lésions survient en plein traitement et conduit à l'arrêter pour limiter au maximum les dégats; une surveillance très stricte, surtout sans relachement, clinique et biologique, est nécessaire.

Lors des interruptions des injections hebdomadaires motivées par une leucopénie, il s'est produit rapidement une réapparition des lésions cutanées chez Mme P. A l'occasion, l'observateur s'est demandé si l'amélioration observée à la reprise est liée aux rayons U-V ou au MTX. Lorsque le traitement a été définitivement arrêté, une récurrence survient 3 semaines après la dernière injection. La poussée est stoppée par les U-V seuls. La méthode de Goekermann, avant MTX avait entraîné une amélioration, jugée incomplète.

L'étude des publications confirme la stabilisation seulement transitoire des lésions, car le traitement par MTX n'a qu'une visée symptomatique : il ne s'agit que d'un "décapage histologique" par blocage de la reproduction cellulaire. Après arrêt, la récurrence survient dans les 3 à 4 semaines suivantes. L'avantage du traitement ne serait alors que de permettre la diminution des prescriptions de corticoïdes, mais ceux ci ne sont plus guère employés : les doses utilisées et la permanence de

l'administration entraînent les conséquences redoutables que l'on sait.

Enfin, Mme P., a au cours de son hospitalisation dans le service, un an et demi après l'arrêt du MTX, présenté de nouveau une poussée généralisée. Celle-ci a cédé sous le seul effet du traitement local; ce dernier n'est donc pas aussi inactif qu'on le pense. Dans son cas, l'utilité de l'emploi du MTX est discutable : elle a certes été hospitalisée avant 2 fois pour son psoriasis, mais les lésions ont été contrôlées. La présence d'une arthropathie n'est pas une condition d'emploi suffisante. Elle est justifiable d'un traitement à base d'antiinflammatoire et/ou d'antalgiques et l'existence de lésions articulaires ne doit pas favoriser l'emploi du MTX sous prétexte de traitement général. L'arthropathie y est d'ailleurs peu sensible.

Un des problèmes essentiels de l'utilisation des antifoliques est la fréquence des rechutes à leur arrêt : ils ne guérissent pas, malgré le prix élevé de leurs complications. Le traitement local est certainement efficace dans nombres de cas, à lui seul.

Aussi, au cours d'une discussion, à ce propos, M. BOLGERT considère comme doublement choquante cette thérapeutique: elle est dangereuse, responsable de cas mortels "dans une dermatose qui ne pose qu'exceptionnellement un pronostic vital". Son efficacité n'est guère supérieure à celles des nouvelles méthodes thérapeutiques proposées dans le psoriasis. Quant aux récurrences, le MTX "ne se montre en aucune façon supérieur aux innombrables thérapeutiques générales proposées contre le psoriasis". Monsieur BOLGERT

rappelle "la règle impérieuse qui consiste à ne pas appliquer à une affection quelle qu'elle soit, un médicament nettement plus dangereux que la maladie elle-même".

Notons qu'à l'appui des idées de cet auteur, la plupart des poussées de psoriasis de Mme P. sont liées à un problème psychologique. Il n'en est que plus curieux de les voir traiter de cette manière.

Nous pouvons donc comparer cette observation à l'article de DAHL, sur les lésions hépatiques, et à l'éditorial de mars 1972 du J.A.M.A. sur l'usage du MTX dans le psoriasis (éditorial signé par le sous-comité du "Psoriasis Task Force" du National Program of Dermatology). D'après DAHL, la proportion de cas de cirrhose et de fibrose découvertes après un traitement de plus de 4 ans de durée est de 80-90 %. Autant dire que les lésions hépatiques sévères sont très fréquentes ou fatales dans ce traitement et imposent la répétition des biopsies hépatiques afin de détecter leur apparition.

L'éditorial du JAMA, qui codifie le traitement par MTX du psoriasis est en contradiction avec les conclusions de ROENICK (un des co-signataires de l'article) et de celles de DAHL. Ceux-ci recommandent la ponction-biopsie hépatique avant la première prise et ensuite tous les 6 mois. L'éditorialiste écrit lui, que la ponction biopsie est recommandable, "quand elle est possible", avant traitement. Pour la surveillance, il pense qu'en présence d'un examen clinique et de tests hépatiques normaux, elle est à discuter, et obligatoire dans le cas contraire seulement. Surtout, ce n'est qu'en présence

d'images de fibrose portale ou de cirrhose, que l'auteur recommande l'arrêt de la thérapeutique, et de refaire une deuxième biopsie 6 mois plus tard.

La présence d'une infiltration graisseuse importante avec inflammation périportale et nécrose focale n'est pas une indication d'arrêt du MTX. On peut craindre beaucoup de cette attitude si l'on se rappelle la genèse des lésions histologiques des cirrhoses post-hépatitiques: la nécrose (associée à la stéatose dans les hépatites toxiques) accompagnée d'inflammation, évolue vers la sclérose puis vers la cirrhose.

Or la fibrose hépatique, si elle est susceptible d'une longue évolution silencieuse avant d'arriver au stade terminal cirrhotique, peut aussi se traduire par des manifestations cliniques. Et celles-ci sont certainement le témoin d'une évolution rapide. Mme P. a souffert à 3 reprises de troubles digestifs. Quant aux examens biologiques, ils montrent en 1971 des troubles permanents de l'excrétion de la BSP, de la bilirubinémie et du taux de prothrombine. Tout cela traduit une insuffisance hépatique certaine, consécutive à l'atteinte du parenchyme hépatique.

Dans l'éditorial cité, qui est une mise au point de l'utilisation du MTX, la surveillance, les contre-indications, les accidents occupent exactement 50 % du volume de l'article (et ce qui concerne le foie occupe la moitié de cette partie)!

Les recommandations publiées n'auraient guère permis d'éviter à Mme P. la fâcheuse évolution qu'elle a subie; et certainement, elles ne sont guère suffisantes à modifier dans l'avenir l'apparition des complications hépatiques.

" A penalty for progress " !

Tel était le sous-titre d'un article de POPPER et RUBBIN, paru en 1965, concernant les médicaments hépatotoxiques. Le Méthotrexate, est incontestablement l'un d'entre eux. Mais en plus, il est myélo - aplasiant, néphrotoxique, tue par hémorragie digestive, par déficit immunitaire. Il atteint le capital chromosomique des cellules reproductives et est teratogène. Il cause des troubles neurologiques et psychiques sévères. Il provoque avec une certaine fréquence des réactions de sensibilisation cutanées, pulmonaires, anaphylactiques, certaines mortelles.

- Employé depuis 1952 dans le traitement du psoriasis, son usage y a connu un grand succès. Ses risques connus : atteinte de la moelle osseuse, du tractus digestif, limitèrent ses indications; d'abord au psoriasis arthropathique (découverte de GUBNER) puis aux formes évolutives, intenses du psoriasis (P. érythrodermique, P. pustuleux). Cependant, plus récemment, son emploi s'est étendu même pour des raisons esthétiques ou professionnelles, qui ne doivent pas être négligées par estracisme, mais aussi peut-être par sa simplicité et son efficacité apparentes, par comparaison aux aléas et aux servitudes du traitement local. (Le psoriasis est la plus fréquente des causes d'admission dans les services de dermatologie, et qui nécessite les plus longues durées d'hospitalisation).

- Mais les prescripteurs ont-ils pris un risque bien calculé? C'est la question que pose Caron en mai 1969. Il a recensé depuis juin 1968 , 10 décès, (en 9 mois), et cite NYFORS, qui estime que l'emploi du MTX dans le

psoriasis entraîne une mort par mois.

- La réalité des cirrhoses causées par MTX fut d'abord niée: puis elle furent considérées comme exceptionnelles, ou répondant à d'autres étiologies. Actuellement, leur fréquence est apparue clairement comme un haut risque de ce traitement. L'éditorial du JAMA de mars 1972, ne sacrifie qu'à la vogue, et sous la pression des prescripteurs désirant une "couverture légale".

- D'autres complications du traitement sont apparues récemment : leur histoire qui débute comme celle des dégâts hépatiques que nous avons étudié, leur sera-t-elle identique? et qu'en est-il des autres immunodépresseurs employés dans d'autres maladies aussi bénignes que le psoriasis? Le succès thérapeutique, d'ailleurs aléatoire, doit-il faire sous estimer le danger de la méthode, aussi intensive soit la surveillance?

On ne peut transposer, sous peine d'erreur de jugement, le même risque, qui est celui imposé par la drogue, pris à traiter des maladies graves, mortelles à brève échéance, et d'autres qui n'affectent en rien la longévité des malades? Le Professeur Perrault, comparant les 3 uniques autopsies d'asthmatiques connues publiées en début de ce siècle, à celles publiées à une grande cadence et faisant suite à un traitement immunosuppresseur de la maladie asthmatique, se demande où est le progrès!

- La responsabilité thérapeutique demande une grande modération dans ces cas, face aux puissants moyens médicamenteux mis à notre disposition, sous peine de voir infliger un cuisant "penalty" au "progrès" apporté par une certaine conception de la médecine contemporaine.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ABDU N.I., RICHTER M. : Role of bone marrow in the immune response - Advances in immunology 12 - 1970, Academy Press, New-York
- 1bis - ALLENBY C.F., MEARA R. : in LYELL .A. (66)
- 2 - AMBLARD P.,--- : Bull. Soc. Fr. derm. Syph. 78 : 85-7; 1971
- 3 - AUERBACH R. : J.A.M.A. 208 : 155, 1969
- 4 - BACH J.F. : les sérums anti-lymphocytes - Gaz Med Fr 76 : 4033 , 1969
- 5 - BACH J.F. : pharmacologie des immunosuppresseurs, suivi de : mode d'action des immunosuppresseurs. Gaz Med Fr 78 : 27 , 1971
- 6 - BAKER H. : intermittent high dose oral methotrexate therapy in psoriasis Brit J Derm 82 : 65-9, 1970
- 7 - BAKER H. : Some hazards of methotrexate treatment in psoriasis. Trans. St.Johns Hosp. Dermatol. Soc. 56 : 111-6 , 1970
- 8 - BAKER H., DAHL M.G. : Methotrexate and the liver. Brit J Derm 81 : 465, 1969
- 8 bis - BATATA (1966) in RYAN et VICKERS (98)
- 9 - BENJAMIN E., SLUKA E. : Wien, Klin, Woch. 21 : 311, 1908

- 10 - BERGE G. : Liver biopsy in psoriasis
Br J Derm 82 : 250-3, 1970
- 11 - BISCHOFF K.B. ---: Preliminary model for methotrexate
pharmacokinetics. J of Pharm.
Sciences 59 (1) : 149, 1970
- 12 - BLACK R.L. ---: Methotrexate therapy in psoriatic
arthritis JAMA 189 : 743-7 , 1964
- 13 - BOGNEL J.C. : étude expérimentale chez la souris de
l'absorption intestinale en corrélation
avec les effets histopathologiques du
methotrexate.
Thèse, Paris, 1965 N° 432
- 14 - BOLGERT M. : importance des facteurs psychologiques
dans l'évolution et la thérapeutique
du psoriasis
Gaz Med France 78 : 6247 , 1971
- 15 - BOLGERT M. : in Bull Soc Fr Derm Syph 76 : 822, 1969
- 16 - BORRIE P.F.: Brit J Derm 79 : 73-7 , 1967
- 17 - BORSA J., WHITMORE G.F. : Studies relating to the
mode of action of Methotrexate. Studies
on sites of action in L cells in vitro
Molec. Pharmacol. 5 : 303-17 , 1969
- 18 - BYFIELD P. ---: the x-y-z scheme of immunocyte matu-
ration -- J. Exp. Med 129 : 897, 1969
- 19 - CARON G.A. : Methotrexate : a calculated risk.
Arch. Derm. 99 : 627, 1969

- 19 bis - CHARACHE : in DUBIN et HARELL
- 20 - CHEATHAM W.J. ---: Varicella : report of 2 cases
with necropsy virus isolation and serologic studies. The Amer J of Pathol
32 : 1015, 1956
- 21 - CLARYSSE A. ---: in COURY CH.
- 22 - CLENDENNING W.E. ---: Kerato acanthomata in generalised pustular psoriasis - Acta Dermat. Vener. 43 : 68, 1963
- 23 - COE R.O., BULL F.E. : JAMA 206 : 1515-20, 1968
- 24 - COLEBATCH J.H.: management of complications of leukaemia Proceedings of XI congress of the int^{al} Society of Haematology ,p-76, 1966
- 25 - COLSKY J.---: Arch. Path. 59 : 198 , 1955
- 26 - COMAISH S. : Site of action of methotrexate in psoriasis. Arch of Derm 100 : 99 , 1969
- 27 - COURY Ch., SALTIEL J.C. : Accidents pulmonaires liés au traitement par les immunodépresseurs. Revue Prat. 22 : 319 , 1972
- 28 - CRAIG S.R. ---: methotrexate induced carcinoma? Arch Derm. 103 : 505 , 1971
- 29 - DAHL M.G. : methotrexate and the liver. Brit J Derm 81 : 465 , 1969
- 30 - DAHL M.G. : Liver damage due to methotrexate in patients with psoriasis Brit. Med. J. 1 : 625-30 : 20 Mar 1971

- 31 - DIXON : Fed. roc. 24 : 454 , 1965
- 32 - DREYER W.J., GRAY W.R. : on the role of nucleic acids as genes conferring precise chemospecificity to differentiated cell lines in Nucleic Acid in immunology ed. by PLESCIA O.Y., BRAUN W. , SPINGER WERLAG New-York, 1968.
- 33 - DUBIN H.V. : JAMA 210 : 1104 , 1969
- 34 - DUBIN H.V., HARELL E.R. : Liver disease associated with methotrexate treatment of Psoriatic patients. Arch Derm 102 : 498 , 1970
- 35 - ESCANDE J.P. : agents immunodépresseurs en dermatologie. Psoriasis et maladies bulleuses Presse Med 79 : 49 , 1971
- 36 - EPSTEIN EH jr : cirrhosis following Methotrexate administered for psoriasis. Arch Derm 100 : 53-4 , 1969
- 37 - EPSTEIN W.L., MARBACH H.I. : immunology deficiency in psoriatic patients reccuring cytotoxic drugs. Ann Allerg 23 : 265-69 , 1965
- 38 - EPSTEIN W.L., MARBACH H.I. : immunologic competence of patients with psoriasis receiving cytotoxic drugs. Arch Derm 91 : 599 , 1965
- 39 - FILIP D.J. : Pulmonary and hepatic complication of methotrexate therapy in psoriasis JAMA 216 : 881-2 , 1971

- 39 bis- FOUNTAIN : in JOHNS D.C., 1964
- 40 - FREEMAN-NARROD M. : the pharmacology of methotrexate in PORTER and WILTSHAW E. : Methotrexate in the treatment of cancer, p. 17 à 28 - BALTIMORE, 1962
- 41 - FRY L., MAC MINN R.M.H.: topical methotrexate in psoriasis
Arch Derm 96 : 483 , 1967
- 42 - FRY L., MAC MINN R.M.H. : the action of chemotherapeutic agents on psoriatic epidermis.
Brit. J. Derm 80 : 373-83 , 1968
- 43 - GILGENKRANTZ S. : (agents immunosuppresseurs et effets cytogénétiques)
Bull Soc Fr Derm Syph 77 : 367-8 , 1970
- 44 - GLASSER J. : methotrexate and psoriasis
JAMA 210 : 1925 , 1969
- 45 - GOLDMAN I.D. : Transports energetics of the folic Acid analogue, Methotrexate, in L 1210 Leukoemia cells.
J. of Biol Chem 224 : 3779 , 1969
- 46 - GRUPPER C., BOURGEOIS-SPINASSE J. : Methotrexate dans le traitement du psoriasis.
Presse Med 78 : 1631-4 , 1970
- 46 bis - GRUPPER C., BOURGEOIS-SPINASSE J. : le traitement du psoriasis en 1970.
cahiers de Médecine (11) ; 15-20 , 1970

- 47 - HAIMS, ALROY : Methotrexate in the psoriasis.
LANCET 1; 1165 , 1967
- 48 - HALPRIN K.M. : Bloods levels of methotrexate and the
treatment pf psoriasis.
Arch. Derm. 103 : 243-9 , 1971
- 49 - HAYES T.A. : methotrexate and psoriasis.
JAMA 213 : 874 , 1970
- 50 - HERSH E.M. : hepatotoxie effects of methotrexate.
Cancer 19 : 600-6 , 1966
- 51 - HITZIG V.W.H., SHARER K. : Lebercirrhose bei Anti-
folsaurebehandlung .---
Helv. Prediatr. Acta 15 : 235 , 1960
- 52 - HOLLAND J.F. : Folic acid antagonists. Chim. Phar-
macol and Ther (Saint-Louis) 2 ; 235 , 1960
- 53 - HRYNIUK W.M. : Sphase cells of rapidly growwing
and resting populations. Differences in
response to methotrexate.
Mol. Pharmacol. 5 : 557-74 , 1969
- 54 - HUTTER G.A. : Methotrexate for psoriasis some im-
pressions seven years after
Austr. J. Derm. 10 : 113-6 , 1969
- 55 - HUTTER R.V.P.--- : Hepatic fibrosis in children with
acute leukaemia
Cancer 13 : 288 , 1960

- 56 - JACOBSON M.D. : the mode of action of folic-acid antagonists and the function of folinic acid. in S^d Symp on methotrexate, ed. by WORRAL and ESPINER - Bristol, 1966
- 57 - JENSEN M.K. : chromosone studies in patients treated with azathioprine and amethopterine
Acta Med Scand 182 : 445-55 , 1967
- 58 - JOHNS D.C. : Methotrexate displacement in man.
J. Clin. invest. 43 : 621 , 1964
- 59 - JOHNS D.J., ---: The relative toxicities of methotrexate and aminopterin.
Bioch. Pharmacol. 15 : 555 , 1966
- 60 - JOHNS H.E. : immunosuppression and fatal measles
Lancet. 2 : 1255-6 , 6 dec. 1969
- 61 - LAND W.A. : Short-term observations in the use of intravenous methotrexate in the treatment of psoriasis.
Austr. J. Derm. 9 : 183 , 1967
- 62 - LANDAU J.W. : immunologic response of patients with psoriasis
Arch. Dermatol. 91 : 607-10 , 1965
- 63 - LAPIERE C.M. : Psoriasis et antimitotiques.
Rev. Med. Liège 24 : 413 , 1969
- 64 - LECHAT P. ---: essai de différenciation pharmacologique de certains anti-inflammatoires et immunodépresseurs
J. Pharmacol (Paris) 1 : 255-65 , 1970

- 65 - LONG P.I. ---: immunological response to psoriatic skin. Arch Dermatol 91 : 267-71 , 1965
- 66 - LYELL A. : Psoriasis and folic acid antagonist. Brit. J. Derm. 79 : 367 , 1967
- 67 - MAC DONALD C.J. : Parentel Methotrexate in Psoriasis
A report on the efficacy and toxicity of
long-terme intermittend treatment
Arch. Derm. 100 : 655-68 , 1969
- 68 - MAC KENZIE A.W., ARTKIN : Psoriasis and folic acid
antagonist
Brit. J. Derm. 79 : 122 , 1967
- 69 - MALAVIYA A.N. : Treatment of dermatomyositis with
methotrexate
LANCET 2 : 485 , 1968
- 70 - MARTIN J.H.---: Methotrexate in psoriasis (precipitation of gout)
Arch. Derm. 96 : 431 , 1967
- 71 - MATHE G. : La thérapeutique immunodépressive : historique et perspectives.
Gaz Med France 78 : 19 , 1971
- 72 - MATHE G. : Chimiothérapie des cancers.
- 73 - MENKES C.J. : immunosupression en rhumatologie.
Gaz Med France 78 : 163-170 , 1971
- 74 - MILUNSKY A. : methotrexate induced congenital malformations
J. Pediat. 72 : 790-5 , 1968

- 75 - MOLLER H. : Reactination of acute inflammation by methotrexate
J. invest. Derm. 52 : 437 , 1969
- 76 - MOULIAS R., BERTHAUX : populations cellulaires responsables de la réponse immunitaire.
Rev. Praticien 21 ; 839 , 1971
- 77 - MULLER S.A. ---: cirrhosis caused by methotrexate in the treatment of psoriasis.
Arch. Derm. 100 : 523-30 , 1969
- 78 - MULLER SUTTERT,---:(étude des protéines sériques dans le psoriasis durant le traitement par methotrexate) (All)
Dermatologica (Basel) 137 : 202 , 1968
- 79 - NOOJIN R.O.: Monitoring methotrexate therapy in psoriasis.
Arch. Derm. 101 : 646-50 , 1970
- 80 - NYFORS A.: Methotrexate for psoriasis in weakly oral doses without any adjonctive therapy.
Dermatologica 140 : 345-55 , 1970
- 81 - NYFORS A.:Methotrexate in psoriasis.
Lancet 2 : 1251-2 , 7 dec. 1968
- 82 - O'ROURKE R.A.: Methotrexate induced hepatic injury in an adult. A case report.
Arch Int Med 113 : 191-4 , 1964
- 83 - PALMER H.M., SNEDDON I.B. : Liver damage and methotrexate
Brit. Med. J. 2 : 464 , 22 may 1971

- 84 - PEGORARO L. : effect of methotrexate on DNA synthesis and thymidine kinase activity---
Experientia 27 : 33-4 , 1971
- 85 - POLONOWSKI M. : Biochimie médicale.
- 86 - POPPER H., RUBIN E.---: Drug induced liver disease
Arch intern Med 115 : 128 , 1965
- 87 - PRICE L.A.: Liver damage and methotrexate.
Brit Med J. 2 : 164 , 22 may 1971
- 88 - REES R.B. JR, JACOBITZ J.O. : Methotrexate in psoriasis.
Lancet 1 : 1251 , 1968
- 89 - REIS H.E.: The role of immunosuppression in the genesis and growth of malignant tumours.
Ger. Med. Mond. 1 : 16-21 , 1971
- 90 - RICE E.C.: discussion "Sunday Morning" Proc. 2^d
Conf. Folic acid antagonist in treatment of Len Kaemia
Blood 7 (suppl.1) : 114 , 1952
- 91 - ROBERTSON J.H.: Pneumonia and methotrexate
Brit. Med. J. 2 : 156 , 1970
- 92 - ROENICK H.H. Jr: methotrexate for psoriasis in weekly oral doses
Arch. Derm. 99 : 86-93 , 1969
- 93 - ROENICK H.H. Jr: hepatotoxicity of methotrexate in the treatment of psoriasis.
Arch. Derm. 103 : 250-61 , 1971

- 94 - ROENIGK H.H.---: Cleveland Clin. quart. 32 : 211 ,
1965
- 95 - ROLLIER M.R.: 72 cas de psoriasis traités par
methotrexate.
Bull Soc Fr Derm Syph 76 : 671-5 , 1969
- 96 - RYAN T.J.---: The treatment of psoriasis with folic
acid antagonists
Brit. J.Derm. 76 : 555 , 1964
- 97 - RYAN T.J., BAKER H.: systemic corticosteroids and
folic acid antagonists in the treatment
of generalised pustular psoriasis.
Brit. J. Derm. 81 : 134 , 1969
- 98 - RYAN T.J., VICKERS H.R.: Psoriasis and folic acid
antagonists
Brit. J. Derm. 78 : 612 , 1966
- 99 - RYTTER M.---: Ejahulatveränderungen inter der be-
handlung mit dem Folsäureantagonistung
methotrexate
Dermatol Monatssch Dtsch 156 :
898-906 , 1970
- 100 - SAMS W.M. JR, KIERLAND R.: use of methotrexate in
Psoriasis Editorial.
Arch. Derm. 105 : 363 , march 1972
- 101 - SANDERSON M.: Methotrexate in psoriasis
Lancet 1 : 1251 , 1968

- 102 - SCHWARTZ I.R.: Methotrexate therapy and pulmonary disease
JAMA 210 : 1924 , 1969
- 103 - SHARP H.: Methotrexate liver toxicity.
J. Pediat 74 : 818-9 , 1969
- 104 - SHELMIRE D.S.: Methotrexate treatment in psoriasis.
Texas Medical 6612 : 88 , 1970
- 105 - SHRANK A.B., BLENDIS L.M.: Folic acid antagonists in treatment of psoriasis
Brit. Med. J 2 : 156 , 1965
- 106 - SMETANA H.F.: the histopathology of drug induced liver disease
Ann. N.Y. Acad. Sci. 104 : 821 , 1963
- 107 - SOLERE J.C.: Le methotrexate dans le psoriasis à propos de 14 cas.
Thèse, Paris N° 1019 , 1968
- 108 - SPEIRS R.S.: examination of the mechanism of antibody formation using nucleic acid and protein inhibitors.
NATURE 207 : 371 , 1965
- 109 - SPIRO M.J., DEMIS D.J.: treatment of psoriasis with minute divided oral doses of methotrexate.
Arch Derm 99 : 459 , 1969
- 110 - TAFT L.I.: Methotrexate induced hepatitis in childhood leukaemia
Israel J Med Sci 1 : 823 , 1965

- 111 - TALERMAN A. : hepatic fibrosis in a child possible due to prolonged methotrexate.
J Clin Path 19 : 81-2; 1966
- 112- TURK J.L. : methotrexate in immunology. Present and future in 5^d Symp. on Methotrexate ed. by WORRAL P.M. and ESPINER H.J. Bristol, 1966. John wright/son.
- 113 - UHR J.W., MOROZ C. : syntesis and assembly of immunoglobulins. Proc. of symp : Nucleics Acids in immunology. Springer-Verlag New York 1968
- 114 - VAN SCOTT : J. innest. Derm 33 : 357; 1959
- 115 - VOORKERS J.J. : cytogenetic evaluation of methotrexate treated psoriatic patients.
Arch.Derm. 100 : 269-74; 1969
- 116 - WEINSTEIN G.D. : Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic Schedule. Arch. Derm. 103 : 33-8; 1971.
- 117 - WEINSTEIN G. D.,... : evaluation of possible chronic hepatotoxicity from methotrexate for psoriasis. Arch Derm. 102 : 613-8; 1970
- 118 - WEINSWIG M.H., DOERR D.W. : An anticancer drug used in psoriasis.
J. of the Amer. Pharm. Ass. 7 : 235; 1967

- 119 - WILLIAMS J.N.Jr. : Effect of aminopterine on choline betaine aldehyde and betaine metabolism. Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 78 : 206; 1951
- 120 - ZACHARIAE H., SCHIÖDT T. : Liver biopsy in methotrexate treatment
Acta Derm Venarol 51 : 215-20; 1971
- 121 - ZAHARKO D.S. : antibiotics alter methotrexate metabolism and excretion.
Science 166 : 887; 1969
- 122 - ZITTOUN J. : folate metabolism, Rev Eur d'études clin. et Biol. 17 : 139; Fev 1972
- Anonymes :
- 123 - acute leukaemia group B.Acute lymphocytic leukaemia in children.Maintenance therapy with methotrexate administered intermittently.
JAMA 207 : 923; 1969
- 124 - Autoimmunité et dermatologie in Arch Allges.Derm Syph 25 : 163
- 125 - Ciba Foundation Symposium on Systemic mycoses.1968
- 126 - immuno dépresseurs en dermatologie.Bull Soc Fr Derm Syph. 77 : 367; 1970
- 127 - (les images histologiques des hépatites chroniques toxiques dans la thérapeutique immuno suppressive)(All.)Forster Dtsch Med Wochensch 96 : 1-5; 1971



128 - Methotrexate and psoriasis. JAMA 209 : 1898; 1969

129 - Proceedings of the symposium on immunosuppressive
drugs, 1966 Federation Proceedings
26 : 879-960; 1967

130 - Psoriasis, methotrexate and cirrhosis.
JAMA 212 : 314-5; 1970

Vu, le Président de thèse

Vu, le Doyen de la Faculté

M. le Professeur Marcel PERRAULT

SAINT - ANTOINE

M. le Professeur LOYGUE

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

